



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



**Programa de Pós-Graduação *stricto sensu*  
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas**

**FARMACOVIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-  
RETROVIRAIS EM GESTANTES PORTADORAS DE HIV E EM  
CRIANÇAS EXPOSTAS AO HIV DURANTE A GESTAÇÃO EM  
USO DE PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO VERTICAL – ESTUDO  
PILOTO DE INCIDÊNCIA**

**Dissertação de Mestrado**

**Aluna: Marília Santini de Oliveira  
Orientadora: Beatriz Grinsztejn**

**Julho de 2007**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ - RJ

O48 Oliveira, Marília Santini

Farmacovigilância de medicamentos anti-retrovirais em gestantes portadoras de HIV e em crianças expostas ao HIV durante a gestação em uso de profilaxia da transmissão vertical / Marília Santini Oliveira. – Rio de Janeiro, 2007.

xi, 123 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2007.

Bibliografia: f. 106-123.

1. Farmacologia – Organização e administração. 2. Anti-retrovirais. 3. HIV – Prevenção e controle. 4. Gestantes. 5. Transmissão vertical de doença. I. Título.

CDD: 616.9792

## **AGRADECIMENTOS**

**A Beatriz, não apenas pela orientação neste trabalho, mas também por todo apoio pessoal e profissional, carinho e atenção em todos estes anos de relacionamento.**

**A Ruth, pela orientação e valiosas contribuições na condução deste trabalho.**

**A Valdiléa e ao Pilotto, pelo apoio constante e pelas oportunidades que permitiram meu desenvolvimento profissional e pessoal, do qual esta dissertação é um dos resultados.**

**A Luana, pela dedicação na coleta e digitação dos dados.**

**A equipe do Hospital dos Servidores do Estado, especialmente Esaú, Ezequias e Flávia, pela colaboração na coleta dos dados deste trabalho e pelo acolhimento em todos os nossos projetos conjuntos.**

**A Cynthia, pela ajuda na análise estatística e interpretação dos resultados.**

**A Luciane, e Michelle pela inestimável colaboração na revisão desta dissertação.**

**A toda a equipe dos Ensaios Clínicos do IPEC e do setor de DST/AIDS do HGNI, pela colaboração, apoio e compreensão desde que começamos a trabalhar juntos.**

## AGRADECIMENTOS

Especialmente às mulheres e crianças que contribuíram com suas informações para que este trabalho fosse realizado. O entusiasmo e a alegria de viver de nossos pacientes, mantidos frente a todas as adversidades sociais e de saúde, nos fazem constantemente lembrar que o bem-estar do ser humano é o fim de toda pesquisa científica.



*“Mulher grávida com criança no colo”* – boneca de barro, artesanato mineiro, Vale do Jequitinhonha, <http://www.arara.fr/BBDIVERS.html>

## RESUMO

Há poucos estudos sobre a segurança de medicamentos anti-retrovirais usados para profilaxia da transmissão vertical do HIV, especialmente no Brasil. Este trabalho teve como objetivo estimar a incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) anti-retrovirais em gestantes e crianças acompanhadas em dois centros especializados do Rio de Janeiro, o Hospital dos Servidores e o Hospital Geral de Nova Iguaçu, além de avaliar os fatores de risco associados ao desenvolvimento das reações. Foi realizado um estudo prospectivo, entre Fevereiro de 2005 e Maio de 2006, incluindo 339 crianças expostas a anti-retrovirais durante a vida intra-uterina e/ou nas primeiras semanas de vida e 214 gestantes infectadas pelo HIV, das quais 36 engravidaram já em uso de anti-retrovirais e 178 iniciaram profilaxia após o diagnóstico de gestação, grupos analisados separadamente. As gestantes que engravidaram já em uso de anti-retrovirais não tiveram reações adversas e a frequência encontrada de reações adversas nas gestantes que iniciaram o uso de anti-retrovirais após o diagnóstico da gestação foi de 20,2%. Os seguintes tipos de RAM foram identificados nas gestantes: gastrointestinal (16,3%), incluindo cólicas, diarreia, náuseas e vômitos; cutânea (6,2%), incluindo prurido e exantema; anemia (2,2%); e hepatite (1,7%). Complicações obstétricas, partos prematuros, baixo peso ao nascimento e malformações congênitas tiveram baixa frequência nesta população. Não observamos nenhum efeito teratogênico detectável ao nascimento em 17 crianças expostas a efavirenz no primeiro trimestre da gestação. A frequência de RAM nas crianças foi de 51,3%. Os seguintes tipos de RAM foram identificados nas crianças: hematológicas (34,8%), incluindo anemia (24,8%), neutropenia (8,6%) e plaquetopenia (1,5%); hepáticas (9,1%); exantema (1,5%) e gastrointestinais (5,9%). Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de RAM hematológica em geral, anemia em particular e RAM hepática foram infecção pelo HIV, ausência de exposição intra-uterina a anti-retrovirais, uso de esquemas profiláticos pela criança contendo outros medicamentos além de zidovudina e maior peso ao nascer. De modo geral, nas gestantes e nas crianças, as RAM foram de intensidade leve a moderada, nenhuma foi potencialmente fatal e em poucos casos houve necessidade de interrupção dos anti-retrovirais. A eficácia de medicamentos anti-retrovirais na profilaxia da transmissão vertical do HIV sobrepõe-se aos riscos das reações adversas a estes medicamentos.

Palavras-chave: 1. Profilaxia, 2. Transmissão vertical do HIV, 3. Reações adversas a medicamentos, 4. anti-retrovirais, 5. Farmacovigilância.

## ABSTRACT

There are few safety studies about antiretrovirals used in prevention of mother-to-child transmission of HIV infection, especially in Brazil. The aim of this study was to estimate the incidence of drug adverse reaction (DAR) related to the use of antiretroviral therapy in pregnant women and children exposed to antiretrovirals in two specialized research centers in Rio de Janeiro State, the Hospital dos Servidores and the Hospital Geral de Nova Iguaçu. Also, risk factors related to the development of drug adverse reactions (DAR) were also analyzed. A prospective study was carried out from February, 2005 to May, 2006, including 339 children exposed to antiretroviral therapy before birth and/or in the first weeks of life, and 214 HIV infected pregnant women. Among these women 36 became pregnant while using antiretroviral therapy and 178 started antiretroviral therapy after the diagnosis of pregnancy. Those two groups were analyzed separately. Women that got pregnant while receiving antiretrovirals did not experienced adverse reactions. In the other group the frequency of adverse reaction was 20.2%. The following types of DAR found in the pregnant women were: gastrointestinal (16.3%), including cramps, diarrhea, nausea and vomit; cutaneous (6.2%), including pruritis and rash; anemia (2.2%) and hepatitis (1.7%). Obstetrical complications, pre-term delivery, low birth weight and birth abnormalities showed a low frequency in this population. There were no detectable teratogenic effects during the delivery in 17 children exposed to Efavirenz in the first three months of pregnancy. The frequency of DAR in children was 51.3%, identified as: haematological (34.8%), including anemia (24.8%), neutropenia (8.6%) and plaquetopenia (1.5%); liver abnormalities (9.1%); rash (1.5%) and GI (5.9%). Risk factors related to the development of haematological DAR, especially anemia, and hepatic DAR, were infection by the HIV, no exposure to antiretrovirals before delivery, use of prophylactic antiretroviral therapies for the newborn including other drugs than Zidovudine, and higher birth weigh. Generally, both in pregnant women and in children the DAR were from mild to moderate intensity, none of them being potentially fatal, and in few cases it was necessary to discontinue antiretroviral therapy. The efficacy of antiretroviral drugs for the prophylaxis of mother-to-child transmission overcome the risks of DAR.

Keywords: 1. Prophylaxis, 2. HIV vertical transmission, 3. Drug adverse reaction, 4. Antiretrovirals, 5. Pharmacovigilance.

## ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO .....	1
II. REVISÃO DA LITERATURA .....	3
II.1. Epidemiologia da infecção pelo HIV .....	3
II.2. HIV e gestação .....	5
II.3. Profilaxia de transmissão vertical do HIV .....	9
II.3.1. Eficácia dos medicamentos anti-retrovirais na prevenção da transmissão vertical do HIV .....	9
II.3.2. Farmacocinética dos ARV na gestação .....	14
II.3.3. Segurança dos ARV nas gestantes e crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais .....	18
III. OBJETIVOS .....	35
IV. METODOLOGIA .....	36
IV.1. Desenho do estudo .....	36
IV.2. Centros participantes .....	36
IV.3. População do estudo .....	36
IV.3.1 Gestantes – Critérios de Inclusão .....	36
IV.3.2 Crianças expostas ao HIV – Critérios de Inclusão .....	37
IV.4. Dados coletados .....	37
IV.4.1 Gestantes .....	39
IV.4.2 Crianças expostas ao HIV .....	40
IV.5. Controle de qualidade dos dados coletados .....	41
IV.6. Definições usadas neste estudo .....	41
IV.6.1 Reações adversas a medicamentos anti-retrovirais .....	41
IV.6.1.1 Intensidade .....	41
IV.6.1.2 Causalidade .....	44
IV.6.1.3 Gravidade .....	44
IV.6.1.4 Reações esperadas ou inesperadas .....	45
IV.6.1.5 Classificação de resolução dos eventos .....	45
IV.6.2 Eventos indesejáveis da gestação .....	46
IV.6.3 Nome e tipos de RAM .....	46
IV.6.4 Idade .....	48
IV.6.5 Raça .....	48

IV.7. Análise dos dados coletados .....	49
IV.8. Aspectos éticos .....	51
V. RESULTADOS – GESTANTES COM HIV/AIDS .....	52
V.1 População do estudo .....	52
V.2 Mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral ...	52
V.2.1 Características basais.....	52
V.2.2 Características relacionadas à gestação atual.....	52
V.2.3. Eventos médicos durante a gestação .....	56
V.2.4. Reações adversas a medicamentos .....	56
V.2.5. Eventos indesejáveis da gestação .....	57
V.3 Gestantes recebendo anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV.....	57
V.3.1. Características basais.....	57
V.3.2 Dados da gestação atual .....	59
V.3.3 Eventos médicos durante a gestação .....	59
V.3.4 Eventos indesejáveis da gestação .....	61
V.3.5 Incidência de RAM.....	61
V.3.6 Descrição das RAM .....	62
V.3.7 Características das gestantes que apresentaram RAM .....	65
VI. RESULTADOS – CRIANÇAS .....	69
VI.1 População do estudo .....	69
VI.2 Comparação entre as crianças que tiveram e não tiveram exposição intra-uterina a ARV .....	71
VI.3 Malformações congênitas .....	74
VI.4 Outras condições patológicas diagnosticadas durante o período de acompanhamento .....	74
VI.5 Reações adversas a medicamentos .....	74
VI.5.1 Incidência e freqüência de RAM .....	74
VI.5.2 Caracterização das RAM .....	76
VI.5.3 Eventos adversos graves.....	78
VI.5.4 RAM que levaram à interrupção do esquema profilático.....	78
VI.5.5 Comparação entre as crianças que apresentaram e não apresentaram RAM.....	78
VI.6 Modelo multivariado .....	84



VII. DISCUSSÃO.....	87
VII.1 Gestantes.....	87
VII.2 Crianças.....	95
VIII. CONCLUSÕES.....	105
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
Anexo I – Ficha de inclusão no estudo	
Anexo II – Ficha de Notificação de Reação Adversa a Medicamento Anti-retroviral	

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

QUADRO 1 – Intensidade dos eventos adversos encontrados neste estudo, de acordo com as tabelas de toxicidade da DAIDS.....	42
TABELA 1 – Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais, reprodutivas e categoria de exposição ao HIV das mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral (n = 36).....	54
TABELA 2 – Características relacionadas à gestação atual das 36 mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral (n = 36) .....	55
TABELA 3 – Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais, reprodutivas e categoria de exposição ao HIV das 178 mulheres que iniciaram uso de medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gravidez (n = 178).....	58
TABELA 4 – Características relacionadas à gestação atual das gestantes que engravidaram sem uso de medicamentos anti-retrovirais (n = 178) .....	60
TABELA 5 – Frequência de partos prematuros nas mulheres que engravidaram sem uso de medicamentos anti-retrovirais, de acordo com esquema ARV usado na gestação e com o valor de CD4 .....	63
TABELA 6 – Frequência e incidência de RAM em gestantes que receberam medicamentos anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV (n = 178) .....	63
TABELA 7 – Descrição das RAM apresentadas pelas mulheres que usaram medicamentos anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV .....	64
TABELA 8 - Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais, reprodutivas e categoria de exposição ao HIV das 178 gestantes que iniciaram medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gravidez, considerando-se o tipo de RAM apresentada .....	66
TABELA 9 – Características sócio-demográficas, peso ao nascer e da exposição à medicamentos das 339 crianças incluídas no estudo .....	70
TABELA 10 – Comparação entre as frequências das covariáveis analisadas, considerando-se a ocorrência e a não ocorrência de exposição intra-uterina a medicamentos anti-retrovirais .....	72
TABELA 11 – Condições patológicas não relacionadas aos medicamentos anti-retrovirais apresentadas pelas crianças durante o período de acompanhamento.....	75
TABELA 12 – Tipo, frequência e incidência das RAM encontradas nas 339 crianças que receberam medicamentos antiretrovirais para a profilaxia da transmissão vertical do HIV.....	75

TABELA 13 – Descrição das RAM apresentadas pelas crianças que usaram medicamentos anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV .....	77
TABELA 14 – Ocorrência de cada tipo de RAM segundo covariáveis sócio-demográficas, de exposição aos ARVs (intra-útero e pela criança), exposição a outras medicações não ARVs, diagnóstico da infecção pelo HIV e outras patologias (N = 339) .....	79
TABELA 15 – Razão de risco estimada pelo modelo univariado de Poisson de acordo com o tipo de RAM (N = 339) .....	83
TABELA 16 - Razões de riscos estimadas pelo modelo multivariado de Poisson por classificação de RAM .....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Anti-retrovirais
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	Carga Viral (quantificação do RNA do HIV)
d4T	Estavudina
DAIDS	Divisão de aids (Division of AIDS)
ddl	Didanosina
DHEG	Doença Hipertensiva Gestacional
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EFV	Efavirenz
EP	Erro padrão
HAART	Terapia antiretro-viral altamente eficaz
HGNI	Hospital Geral de Nova Iguaçu
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSE	Hospital dos Servidores do Estado
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IP	Inibidor de Protease
IQR	Intervalo interquartilico
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos
LPV/r	Lopinavir / ritonavir
NFV	Nelfinavir
NIH	Institutos Nacionas de Saúde (National Instituttes of Health)
NVP	Nevirapina
PACTG	Pediatric Aids Clinical Trails Group
PN	Pré-Natal
RAM	Reações Adversas a Medicamento
RNA	Ácido Ribonucleico
RR	Razão de Risco
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
SMX-TMP	sulfametoxazol-trimetoprima
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica

## I. INTRODUÇÃO

Desde a identificação da pandemia causada pela infecção pelo HIV o perfil epidemiológico da doença vem se alterando, observando-se atualmente em diversas regiões do mundo aumento significativo da transmissão do vírus através de práticas heterossexuais, maior número de mulheres infectadas e, conseqüentemente, maior número de crianças expostas à infecção durante a vida intra-uterina, durante o parto e através da amamentação.

Desde a publicação dos resultados do estudo PACTG 076 (Connor *et al.*, 1994), em 1994, sabe-se que a transmissão vertical pode ser significativamente reduzida com a utilização de medicamentos anti-retrovirais. Estudos posteriores demonstraram que a transmissão pode ser reduzida mesmo quando a administração desses medicamentos é realizada tardiamente no curso da gestação (Dabis *et al.*, 1999; Guay *et al.*, 1999; Shaffer *et al.*, 1999; Moodley *et al.*, 2003), quando administrados apenas por ocasião do parto, ou só para o recém-nato (Wade *et al.*, 1998).

Este conhecimento levou ao uso amplo de medicamentos anti-retrovirais durante a gestação, resultando em redução da transmissão vertical do HIV para níveis abaixo de 2% quando utilizados esquemas anti-retrovirais altamente potentes (HAART), mas também trazendo preocupações sobre os efeitos tóxicos desta exposição nas mulheres e nas crianças, a médio e longo prazos (Watts, 2006).

Estudos realizados ao longo dos últimos 13 anos demonstraram toxicidade relacionada a classes e medicamentos anti-retrovirais específicos, tanto para gestantes quanto para crianças expostas, além de analisarem as conseqüências do uso da profilaxia para o desfecho da gestação, as complicações obstétricas, a ocorrência de malformações congênitas e as conseqüências para alternativas futuras de profilaxia e de tratamento das mulheres. Os resultados relacionados a todos estes aspectos são ainda em grande parte contraditórios ou pouco conclusivos (Newell, 2006), apontando a

necessidade de se continuar estudando a eficácia e a segurança de diferentes esquemas profiláticos na profilaxia da transmissão vertical do HIV.

Os benefícios da terapia anti-retroviral para a gestante devem ser sempre considerados frente ao risco de ocorrência de eventos adversos para a mulher, o feto e o recém-nato. Embora a zidovudina profilática isoladamente tenha reduzido substancialmente o risco da transmissão vertical do HIV (*Connor et al.*, 1994), atualmente a terapia anti-retroviral combinada, composta por 3 fármacos, vem sendo progressivamente mais utilizada para este fim. As recomendações de tratamento para as grávidas infectadas pelo HIV se baseiam na teoria de que as terapias com benefício conhecido para a mulher não devem ser evitadas durante a gestação, a menos que existam eventos adversos já conhecidos para a mãe, o feto ou o bebê, e que estes superem os benefícios deste tratamento para as mulheres. Desta forma, a gestação não deve impedir que o melhor tratamento para a infecção pelo HIV seja oferecido à gestante (Brasil, 2006b; Petropoulou *et al.*, 2006).

Nos países onde o acesso aos medicamentos anti-retrovirais é amplo, como é o caso do Brasil – atualmente cerca de 140.000 pacientes utilizam anti-retrovirais (Brasil, 2004) - o monitoramento da ocorrência de efeitos adversos através da implementação de sistemas eficientes de farmacovigilância é essencial para garantir a segurança da saúde das mulheres e crianças expostas ao uso dos anti-retrovirais para a prevenção da transmissão vertical do HIV durante a gestação e no início da vida.

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC – Fiocruz) faz parte de uma rede internacional de pesquisa em prevenção da transmissão do HIV, a HIV Prevention Trials Network (HPTN), patrocinada pelo governo dos Estados Unidos da América e há cerca de 14 anos nossa equipe vem trabalhando com estudos sobre a transmissão vertical do HIV, em colaboração com o Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI) e o Hospital dos Servidores do Estado (HSE), ambos centros de referência no atendimento a gestantes infectadas pelo HIV e crianças expostas ao vírus, infectadas ou não, no Rio de Janeiro. O contato

estreito com essa população despertou nosso interesse por essa área específica do conhecimento, fazendo com que estudássemos mais a fundo o assunto e nos permitindo identificar pontos que ainda precisam ser mais bem estudados, dentre eles a farmacovigilância, para que se possa oferecer o melhor acompanhamento possível aos pacientes. A boa convivência profissional com as equipes dos centros de pesquisa ao longo dos anos nos levou a escolher o HGNI e o HSE como parceiros de trabalho. Nesse contexto este estudo foi desenhado e conduzido.

## **II. REVISÃO DA LITERATURA**

### **II.1. Epidemiologia da Infecção pelo HIV**

Desde a descrição dos primeiros casos de aids, na década de 80, ocorreram grandes avanços no conhecimento sobre a infecção pelo HIV, incluindo o desenvolvimento de medicamentos de diferentes classes para controle da replicação viral, permitindo aumento da sobrevida e diminuição da morbidade nos portadores do vírus. A epidemia, porém, continua a crescer nas diversas regiões do planeta e ao final de 2006 estimava-se que havia cerca de 40 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo (UNAIDS, 2006).

Nos últimos anos o número de pessoas infectadas pelo HIV aumentou em todas as regiões do mundo, observando-se maior aumento na Ásia e no oeste da Europa, regiões em que houve aumento de 21% no número de casos entre 2004 e 2006 (UNAIDS, 2006). A África sub-sahariana abriga 63% dos adultos e crianças com HIV/AIDS, representando a região do mundo com maior número de casos na atualidade.

Na maior parte das regiões do mundo os casos de novas infecções concentram-se na população jovem, com idade entre 15 e 24 anos, estimando-se que em 2006 cerca de 40% dos novos casos de infecção pelo HIV ocorreu nesta faixa etária (UNAIDS, 2006).

As mulheres representam 48% dos adultos vivendo com HIV/AIDS e a pandemia tende para uma paridade de gênero (UNAIDS, 2006), determinando um profundo impacto na saúde da mulher em todo o mundo. O HIV pode ser transmitido tanto por via sexual quanto de mãe para filho na gestação, no parto e pelo aleitamento, situação epidemiológica que faz com que mulheres em idade fértil e seus filhos estejam expostos à infecção. A prevalência de infecção pelo HIV observada em estudos sentinelas em diversas regiões varia de menos de 0,5% a 48%, com maior número de casos em alguns países do sul da África (UNAIDS, 2006).

Ao final de 2006 estimava-se que havia cerca de 2,3 milhões de crianças com menos de 15 anos infectadas pelo HIV no mundo, das quais 530.000 haviam se infectado naquele ano (UNAIDS, 2006), a grande maioria por transmissão vertical do vírus.

Estima-se que cerca de 593 mil pessoas vivam com HIV ou aids no Brasil, com prevalência da infecção pelo HIV de 0,61% entre a população de 15 a 49 anos, sendo 0,42% entre as mulheres e 0,80% entre os homens (Brasil, 2006a).

A epidemia de HIV/AIDS no Brasil assumiu dimensões nacionais, não se restringindo aos grandes centros urbanos. Atinge atualmente mais da metade dos municípios brasileiros, sendo que, nos últimos anos, avançou entre os municípios pequenos, que são os mais pobres e têm a menor renda *per-capita* (Szwarcwald et al., 2000). Apesar do registro de casos de aids em todos os estados, a epidemia não se distribui de forma homogênea, observando-se uma maior concentração nas regiões Sudeste e Sul (Brasil, 2004).

A AIDS deixou de ser uma doença predominantemente de alguns segmentos populacionais e disseminou-se progressivamente na população geral. Predominam atualmente os casos associados à categoria de exposição “heterossexual”, sendo que as mulheres representam atualmente a população



na qual se observa o maior crescimento da epidemia. Dos 310.310 casos da doença acumulados, notificados ao Ministério da Saúde até dezembro de 2003, cerca de 30% ocorreram em mulheres (Brasil, 2004). A epidemia de aids no Brasil conta hoje com cerca de 433 mil casos confirmados da doença e uma estimativa de 593 mil infectados vivendo com HIV e aids. Do número total de casos identificados de aids, 140 mil são mulheres. Uma das conseqüências diretas dessa maior participação de mulheres em idade fértil é o progressivo aumento de casos de transmissão vertical do HIV, sendo esta via a principal responsável pelos casos pediátricos de aids no Brasil. Um aspecto relevante da epidemia é o perfil de empobrecimento crescente, concomitante com a mudança do perfil de transmissão. O nível de escolaridade dos casos, para ambos os sexos, vem diminuindo progressivamente, sendo que, no caso das mulheres, estas já apresentavam menor grau de escolaridade desde o início da epidemia (Fonseca *et al.*, 2000). Esse aspecto da epidemia no nosso país é extremamente relevante quando se considera o contexto em que se dá a transmissão vertical do HIV no Brasil.

Anualmente, 3 milhões de mulheres dão à luz no Brasil. Segundo estudo realizado numa amostra representativa de parturientes de 15 a 49 anos de idade, de todas as regiões do país, a taxa de prevalência de mulheres portadoras do HIV no momento do parto é de 0,42%, o que corresponde a uma estimativa de cerca de 13 mil parturientes infectadas (Souza Junior *et al.*, 2004).

## **II.2. HIV e Gestação**

O impacto da infecção pelo HIV no curso da gestação e as possíveis implicações da gravidez para as mulheres portadoras do vírus vêm sendo explorados por alguns estudos na última década.

A gestação parece não ter grande impacto na evolução da infecção pelo HIV. Sugere-se que ocorrem alterações imunológicas associadas à gravidez, de modo geral discretas, com retorno aos valores basais após o parto e nenhum

estudo até o momento mostrou aumento significativo da mortalidade ou de progressão para AIDS devido à gestação (Ahdieh, 2001).

Estudos *in vitro* mostraram que tanto a gravidez quanto a infecção pelo HIV determinam menor produção de citocinas relacionadas a resposta imune efetiva por células humanas (Alonso *et al.*, 2000), especialmente pela menor produção de interleucina-2 (IL-2), essencial para a proliferação de células efectoras da resposta imune celular, porém o significado clínico destes achados não foi estabelecido (Sutton *et al.*, 2004).

Minkoff e colaboradores compararam parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos de 953 mulheres infectadas pelo HIV durante a primeira gestação com 329 mulheres na segunda gestação após o diagnóstico da infecção (Minkoff *et al.*, 2003) e observaram que não houve diferenças significativas em relação a contagem de células CD4 e a quantificação de material genético viral em sangue periférico nos 2 grupos, nem na progressão para aids.

Em outro estudo observacional que incluiu análise de dados laboratoriais e clínicos de 311 gestantes portadoras do HIV que deram à luz entre 1998 e 2002 em seis hospitais londrinos (Martin *et al.*, 2006), após receberem medicamentos anti-retrovirais durante a gravidez, o prognóstico da infecção pelo HIV foi bom, observando-se no período de análise 1 óbito e 6 casos de progressão para aids.

O impacto da infecção pelo HIV na morbi-mortalidade materna é difícil de ser medido, especialmente em regiões onde a prevalência da infecção em mulheres em idade fértil é alta e o acesso a cuidados médicos e a terapia anti-retroviral é restrito, como em algumas partes da África. Neste contexto o HIV e a aids são importante causa indireta de morte materna, devido à imunodeficiência que ocorre como evolução da infecção não tratada pelo HIV (McIntyre, 2003).

Em relação à influência da infecção pelo HIV no curso da gestação, alguns estudos descreveram maior número de eventos indesejáveis durante a

gravidez em mulheres portadoras do HIV (McIntyre, 2003), enquanto que tal fato não foi observado em outros trabalhos. Análise prospectiva realizada em seis clínicas de pré-natal de risco dos Estados Unidos da América entre 1994 e 2002 (Massad *et al.*, 2004) mostrou que a ocorrência de abortamento, óbito fetal, gravidez ectópica e parto prematuro foi semelhante entre as mulheres infectadas ou não pelo HIV. Estudo semelhante realizado no México (Figueroa-Damian, 1999) comparando 44 gestantes portadoras do HIV e 88 não infectadas mostrou que baixo peso ao nascimento e parto prematuro ocorreram com a mesma frequência nos dois grupos avaliados, apesar de as mulheres infectadas pelo HIV apresentarem maior incidência de doenças infecciosas no curso da gestação, especialmente infecções cervicais e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Além da interferência da infecção pelo HIV no curso da gestação e vice-versa, uma outra consequência a ser considerada é a transmissão do vírus da mãe para o filho durante a gravidez, o parto e a amamentação, a denominada transmissão vertical do HIV. Vários estudos foram realizados para avaliar quais os momentos críticos da gestação para a transmissão do HIV e os fatores de risco, observando-se que a maior parte dos casos de transmissão ocorre no momento do parto e identificando-se como principais fatores de risco a carga viral do HIV e o estado imunológico da mãe, o tempo de ruptura das membranas, presença de corioamnionite, infecções genitais e a prática do aleitamento materno (Van Dyke *et al.*, 1999; Foster e Lyall, 2006).

Estudo realizado com 1709 crianças nascidas de mães portadoras do HIV entre 1990 e 2000 (Magder *et al.*, 2005) mostrou que 166 (9,7%) adquiriram a infecção, 34% delas durante a vida intra-uterina e 66% durante o parto. Observou-se associação entre a carga viral materna e a transmissão do vírus nos dois momentos, enquanto que outros fatores estudados, como contagem de células CD4 materna, peso ao nascimento e tempo de ruptura das membranas, estavam associados a transmissão do HIV durante o parto.

Estudo realizado no Zimbábue com 996 crianças filhas de mães infectadas pelo HIV (Zijenah *et al.*, 2004) mostrou que 30,7% das mulheres transmitiram o vírus

para seus filhos, 9,4% no período intra-uterino, 16% durante o parto e 5,4% no pós-parto tardio, durante aleitamento materno.

Em trabalho conduzido na Costa do Marfim com 250 pares mãe-criança em que houve aleitamento materno (Jamieson *et al.*, 2003) observou-se que o risco cumulativo de transmissão do HIV aumentou de 11,9% para 22,1% entre 1 e 24 meses de vida.

Em análise dos dados de uma coorte perinatal formada por mulheres acompanhadas em 18 centros de saúde na França (Mayaux *et al.*, 1997), observou-se que entre 320 mulheres acompanhadas entre 1989 e 1994 a taxa de transmissão vertical do HIV foi de 12% nos casos em que a carga viral materna estava abaixo de 1000 cópias/mL no final da gravidez e de 29% nos casos em que a carga viral estava acima de 10.000 cópias/mL.

A demonstração da existência de material genético do HIV na secreção cérvico-vaginal de algumas gestantes infectadas pelo HIV, independente da carga viral sanguínea (Garcia-Bujalance *et al.*, 2004) sugere uma explicação para os casos de transmissão do vírus durante o parto vaginal mesmo em mulheres com baixas quantidades de HIV na circulação.

Outros fatores relacionados às características da gestante e da criança vêm sendo avaliados como possíveis reguladores da transmissão vertical do HIV, porém ainda não têm seu papel bem estabelecido. O título de anticorpos neutralizantes no sangue materno parece estar relacionado à uma menor taxa de transmissão vertical do HIV (Kamara *et al.*, 2005). A concordância de alelos do sistema principal de histocompatibilidade de classe I entre mãe e filho parece contribuir para a transmissão vertical do HIV (Polycarpou *et al.*, 2002). Observações feitas em coortes de filhos de mães infectadas pelo HIV mostram que crianças do sexo feminino possuem um maior risco de adquirir a infecção durante a vida intra-uterina que as crianças do sexo masculino (Thorne e Newell, 2004; Galli *et al.*, 2005), por mecanismos ainda não esclarecidos.

Características do HIV que podem contribuir para a transmissão vertical do vírus também estão sendo estudadas. Alguns trabalhos sugerem que a heterogeneidade nas populações virais maternas pode contribuir para maior eficácia de transmissão do vírus (Ahmad, 2005), assim como a existência de genes virais acessórios, especialmente vif e vpr, mais bem conservados. A capacidade de replicação da cepa de HIV materno também parece estar associada a maior capacidade de transmissão vertical do vírus, independente da carga viral da mãe (Eshleman *et al.*, 2006).

O conhecimento sobre os fatores de risco para a transmissão vertical do HIV adquirido nos últimos anos permitiu o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, baseadas principalmente na redução da carga viral e no aumento da contagem de células CD4 maternas, com o uso de medicamentos anti-retrovirais durante a gravidez e o parto, em modos de parto que evitem exposição das mucosas do recém-nascido às secreções maternas, como curto tempo de ruptura de membranas e/ou cesariana e aleitamento artificial. As medidas profiláticas, quando usadas de forma adequada, reduzem a taxa de transmissão vertical do HIV de mais de 30% para menos de 1% dos casos (Cooper *et al.*, 2002; Rongkavilit e Asmar, 2004; Foster e Lyall, 2006; Gilling-Smith *et al.*, 2006).

### **II.3. Profilaxia da transmissão vertical do HIV**

#### **II.3.1. Eficácia dos medicamentos anti-retrovirais na prevenção da transmissão vertical do HIV**

Desde a descrição dos primeiros casos de transmissão vertical do HIV e da identificação dos principais fatores de risco para que essa transmissão ocorresse sugeriu-se que o uso de medicamentos anti-retrovirais durante a gestação poderia reduzir a transmissão do vírus da mãe para o filho. Estudos preliminares com modelos animais infectados por retrovírus mostraram que o uso de zidovudina, o primeiro medicamento anti-retroviral disponibilizado comercialmente, diminuía a taxa de transmissão vertical e reduzia a carga viral nos filhotes infectados (Sharpe *et al.*, 1989). Estudos observacionais em

coortes de adultos infectados pelo HIV, incluindo algumas mulheres que recebiam medicamentos anti-retrovirais como tratamento ao engravidarem, sugeriam que o mesmo poderia ocorrer em seres humanos infectados pelo HIV e apontavam para a necessidade de estudos clínicos específicos para avaliar o uso de medicamentos anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical deste vírus (Stratton *et al.*, 1992; Ferrazin *et al.*, 1993). A partir de 1994 foram publicados diversos estudos que demonstraram a eficácia do uso de medicamentos anti-retrovirais durante a gestação na diminuição da transmissão vertical do HIV, sendo o primeiro deles o PACTG 076 (Connor *et al.*, 1994). Estudos posteriores demonstraram que a transmissão pode ser reduzida mesmo quando a administração desses medicamentos é realizada tardiamente no curso da gestação (Dabis *et al.*, 1999; Guay *et al.*, 1999; Shaffer *et al.*, 1999; Moodley *et al.*, 2003) e mesmo quando administrados por ocasião do parto, ou apenas para o recém-nato (Wade *et al.*, 1998).

O PACTG 076 foi um estudo multicêntrico, duplo cego e placebo-controlado que incluiu 477 gestantes infectadas pelo HIV virgens de tratamento anti-retroviral nos Estados Unidos e na França entre Abril de 1991 e Dezembro de 1993, randomizadas para receber zidovudina 100mg cinco vezes ao dia iniciada entre a 14<sup>a</sup> e a 34<sup>a</sup> semanas de gestação, zidovudina injetável durante o trabalho de parto e o parto e, adicionalmente, seus filhos recebiam zidovudina 2mg/Kg quatro vezes ao dia nas seis primeiras semanas de vida (Connor *et al.*, 1994). A análise dos resultados demonstrou que aos 18 meses de idade 8,3% das crianças do grupo da zidovudina tinham adquirido a infecção pelo HIV, comparadas com 25,5% das crianças do grupo placebo, o que correspondia a uma redução de 67,5% no risco de transmissão do vírus com o uso da zidovudina. Imediatamente após a divulgação destes resultados o uso do esquema profilático com zidovudina foi recomendado e amplamente adotado em diversos países (Turner *et al.*, 1999; Thorne e Newell, 2003b) e foram iniciados estudos clínicos com outros medicamentos anti-retrovirais e diferentes tempos de uso.

Na África do Sul foram comparados dois esquemas profiláticos curtos, um contendo zidovudina e lamivudina administradas no peri-parto e nos primeiros

dias de vida e outro composto por dose única de nevirapina para a mãe no momento do parto e para a criança até 72 horas após o nascimento, observando-se taxa de transmissão vertical do HIV de 9,3% e 12,3%, respectivamente (Moodley *et al.*, 2003).

Estudo aberto e não comparativo realizado na Tailândia (Thaithumyanon *et al.*, 2001) com 100 gestantes portadoras do HIV virgens de tratamento que não fizeram acompanhamento pré-natal e receberam zidovudina 300mg por via oral de 3 em 3 horas durante o trabalho de parto e o parto, seguida por administração de zidovudina solução oral para os recém-nascidos por 6 semanas de vida mostrou taxa de transmissão vertical do HIV de 10,5%, sugerindo que o uso de zidovudina apenas no trabalho de parto e pelo recém-nascido diminuía o risco de transmissão. Outro estudo também realizado na Tailândia avaliou a eficácia apenas da zidovudina dada durante o trabalho de parto e o parto, não se observando redução da taxa de transmissão vertical com este esquema profilático (Limpongsanurak *et al.*, 2001).

No Brasil foi testado um esquema profilático composto por dois medicamentos (zidovudina e lamivudina) em 40 gestantes (Lambert *et al.*, 2003), durante a gestação, o trabalho de parto, o parto e nas seis primeiras semanas de vida do recém-nascido, não se observando nenhum caso de transmissão vertical do HIV. Na Índia foram estudadas 46 gestantes virgens de anti-retrovirais que receberam zidovudina e lamivudina a partir da 34<sup>a</sup> semana de gravidez até o momento do parto, foram submetidas a cesariana eletiva com 38 semanas de gravidez, não amamentaram e seus filhos receberam zidovudina por 4 semanas. Foi observada uma taxa de transmissão vertical do HIV de 4,3% (Panburana *et al.*, 2004). Análise combinada dos estudos que acrescentaram lamivudina ao esquema proposto pelo PACTG 076, porém, não mostrou vantagens adicionais sobre o uso de zidovudina isolada para profilaxia da transmissão vertical do HIV (Brocklehurst e Volmink, 2002).

Estudo realizado no Malawi analisou a taxa de transmissão vertical do HIV em 894 gestantes acompanhadas de Abril de 2000 a Março de 2003 (Taha *et al.*, 2004) após esquema profilático composto por dose única materna de

nevirapina no momento do parto e dose única de nevirapina para o recém-nascido, associada ou não a zidovudina para a criança durante as quatro primeiras semanas de vida, mostrou que os dois esquemas eram equivalentes para profilaxia da transmissão vertical nesta população (taxa de transmissão de 8.1% e 10.1%, respectivamente).

Na África do Sul foi realizado estudo multicêntrico comparando dois esquemas profiláticos pós-exposição compostos por dose única de nevirapina ou zidovudina durante as primeiras seis semanas de vida em 1.051 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV que não receberam profilaxia com anti-retrovirais entre outubro de 2000 e Setembro de 2002 (Gray *et al.*, 2005). Foi observado que com 12 semanas de vida, 16.3% das crianças estavam infectadas pelo HIV, concluindo-se que o uso de esquemas profiláticos apenas pela criança contribuía para a redução da transmissão vertical do HIV.

Numa revisão realizada no ano 2000 sobre os diversos estudos clínicos comparativos controlados publicados sobre esquemas profiláticos baseados em medicamentos anti-retrovirais (Brocklehurst e Volmink, 2002) observou-se que o risco de transmissão vertical do HIV diminuía com os seguintes regimes, em ordem de eficácia: placebo, zidovudina por curtos períodos de tempo (35 semanas de gestação até 3 dias de vida do recém-nascido), zidovudina por mais tempo (28 semanas de gestação até 6 semanas de vida do recém-nascido) e nevirapina no peri-parto (dose única para a mãe e para a criança).

A análise de 100 gestantes que receberam três medicamentos anti-retrovirais combinados durante a gravidez (Bucceri *et al.*, 2002) iniciado entre a 16<sup>a</sup> e a 31<sup>a</sup> semanas de gravidez mostrou que apenas uma de 102 crianças nascidas vivas infectou-se pelo HIV.

Na Dinamarca, com a introdução da profilaxia composta por 3 medicamentos anti-retrovirais, observou-se redução da porcentagem de crianças infectadas pelo HIV de 20 para 4% entre 1995 e 1999 (van Rossum *et al.*, 2002). Na



avaliação de uma coorte de gestantes que receberam profilaxia com esquema anti-retroviral altamente potente (HAART) na Holanda (Tempelman et al., 2004), as 267 mulheres incluídas na análise entre 1997 e 2003 receberam esquemas baseados em nelfinavir ou nevirapina iniciado entre a 21<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semanas de gestação, observando-se que apenas duas crianças adquiriram a infecção pelo HIV (taxa de transmissão de 0,7%).

Análise dos dados do registro italiano de filhos de mães portadoras do HIV incluindo 3770 crianças nascidas entre 1985 e 1999 mostrou que a taxa de transmissão foi de 15,5% no período de 1985-1995 e de 5,8% no período de 1996-1999 (Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children, 2002). O risco de transmissão foi reduzido em 76% com o uso de esquema composto apenas por zidovudina e de 93% com esquemas profiláticos contendo três medicamentos anti-retrovirais.

Estudo colaborativo europeu envolvendo 1793 gestantes infectadas pelo HIV que deram à luz entre janeiro de 1997 e Maio de 2004 mostrou que a utilização de esquemas profiláticos HAART aumentou de 5% para 92% entre 1997-2000 e 2001-2003. A taxa global de transmissão vertical do HIV no período estudado foi de 2,87%, mas quando observado apenas o período de 2001-2003, esta taxa era de 0.99% (European collaborative study, 2005).

Nos Estados Unidos da América observou-se uma redução da taxa de transmissão vertical do HIV de 25-30% no início da década de 90 para menos de 2% em 2005, atribuída a múltiplos fatores, tais como testagem das gestantes, uso de esquemas profiláticos com medicamentos anti-retrovirais durante a gravidez, cesariana eletiva e aleitamento artificial (CDC, 2006). No estado de Nova York observou-se declínio significativo da transmissão vertical do HIV entre 1997 a 2000, tanto com o uso de zidovudina monoterapia quanto com o esquema profilático composto por 3 medicamentos anti-retrovirais, declínio este mais acentuado com a segunda opção (Wade *et al.*, 2004).

Análise de uma coorte composta por 297 gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro (João *et al.*, 2003) acompanhadas de janeiro de 1996 a dezembro

de 2001 mostrou que a taxa de transmissão vertical global foi de 3,57%, mantendo-se constante ao longo do período estudado. Um tempo mais prolongado de utilização de anti-retrovirais durante a gestação mostrou-se independentemente associado a uma menor taxa de transmissão vertical do HIV neste estudo.

Estudos clínicos e observacionais realizados nos últimos 15 anos demonstram que a profilaxia da transmissão vertical do HIV baseada no uso de medicamentos anti-retrovirais pela gestante e pela criança, na escolha adequada da via de parto e no aleitamento artificial é eficaz e pode diminuir a transmissão vertical do HIV a níveis muito baixos. Os maiores desafios atuais são implementar o acesso universal à testagem anti-HIV, a esquemas profiláticos combinados usados por maiores períodos de tempo e a alternativas para o aleitamento materno em países pobres, especialmente da África e da Ásia, onde a prevalência da infecção pelo HIV é alta (McIntyre, 2006; Newell, 2006). Também são necessários estudos clínicos e farmacocinéticos para se observar melhor a segurança a longo prazo de crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina e as primeiras semanas de vida e as doses ideais dos diferentes anti-retrovirais a serem usados durante a gravidez, para se obter máxima eficácia minimizando os efeitos adversos para as mulheres.

### II.3.2. Farmacocinética dos ARV na gestação

A eficácia dos medicamentos anti-retrovirais é proporcional às concentrações séricas mínimas alcançadas com o uso desses medicamentos, enquanto que a toxicidade está correlacionada às concentrações máximas observadas após as doses padronizadas de cada fármaco. Há poucos estudos sobre as diferenças de farmacocinética dos anti-retrovirais entre homens e mulheres e raras avaliações realizadas em gestantes e recém-nascidos, observando-se que nos estudos clínicos com estes medicamentos predominam os voluntários do sexo masculino e que a gestação é critério de exclusão de quase todos, o que pode levar a conhecimento insuficiente sobre as dosagens ideais dos medicamentos nas mulheres e especialmente nas gestantes.

A farmacocinética dos medicamentos de modo geral é diferente entre homens e mulheres. Diferenças no fluxo sanguíneo, conteúdo de gordura corporal e atividade das enzimas do citocromo P450, assim como alterações hormonais inerentes ao ciclo menstrual, a menopausa e a gravidez podem contribuir para esta diferença (Fletcher *et al.*, 1994; Harris *et al.*, 1995; Gleiter e Gundert-Remy, 1996).

Não se conhecem os exatos mecanismos responsáveis pela diferença de farmacocinética dos medicamentos entre os sexos. Alguns estudos sugerem que a atividade das enzimas do citocromo P450 é maior nas mulheres, enquanto que a atividade de outros sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo dos medicamentos pode ser maior nos homens (Tanaka, 1999; Wolbold *et al.*, 2003). Outros trabalhos mostram que proteínas transportadoras de medicamentos são expressas em menor quantidade nas mulheres que nos homens, o que ocasionaria maior meia-vida intracelular dos medicamentos nas mulheres (Anthony e Berg, 2002).

Alguns estudos realizados especificamente com medicamentos anti-retrovirais mostram diferenças entre os sexos. Avaliação das concentrações séricas de Indinavir (medicamento da classe dos inibidores da protease) mostrou que as mulheres apresentavam maior quantidade de medicamento no soro que os homens, maior frequência de toxicidade e de redução da dose do medicamento por efeitos colaterais (Burger *et al.*, 2002b). O saquinavir, outro inibidor da protease, foi também associado à maior área sob a curva nas mulheres num estudo farmacocinético, que também demonstrou maior proporção de pacientes do sexo feminino com carga viral do HIV indetectável em 16 semanas de tratamento, quando comparadas com os homens (Fletcher *et al.*, 2004). Os resultados de estudos sobre a farmacocinética do lopinavir/r em homens e mulheres apresentaram resultados contraditórios. Uma metanálise dos dados de farmacocinética de 7 estudos conduzidos em voluntários saudáveis (144 homens e 50 mulheres) mostrou que o peso corporal era o

único fator estatisticamente significativo associado a alterações nas concentrações séricas do medicamento (Bertz *et al.*, 2001). Num outro estudo com 50 portadores do HIV (7 mulheres) observou-se maior concentração sérica de lopinavir/r nas mulheres que nos homens, porém o pequeno tamanho da população estudada não permitiu análise de significância estatística deste resultado (Poirier *et al.*, 2003a). Em estudo conduzido na Holanda, que incluiu 110 homens e 20 mulheres, observou-se concentrações séricas de lopinavir/r significante maiores em mulheres que em homens, independente de peso corporal (Burger *et al.*, 2002a). Em análise de um banco de dados de monitorização terapêutica de anti-retrovirais com 802 pacientes em uso de lopinavir/r (607 homens, 150 mulheres e 45 com sexo desconhecido) observou-se concentrações séricas significativamente maiores nas mulheres que nos homens (van der Leur *et al.*, 2006). Estudo comparando 40 homens com 38 mulheres em uso de lopinavir/r para tratamento da infecção pelo HIV por no mínimo duas semanas (Umeh *et al.*, 2007) não mostrou diferença na farmacocinética do medicamento entre os sexos.

Diferenças na farmacocinética também foram demonstradas com anti-retrovirais da classe dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos. Observou-se que a concentração plasmática média de nevirapina foi maior em mulheres que em homens, num estudo que incluiu 368 voluntários (268 homens e 100 mulheres), em valor que foi estatisticamente significativo independente do peso corporal (La Porte *et al.*, 2003). Esta maior concentração sérica poderia ser responsável por maior toxicidade da nevirapina em mulheres, observada em outros estudos (Mazhude *et al.*, 2002). Em estudo semelhante observou-se que as mulheres também apresentavam maior concentração sérica de efavirenz que os homens e alcançavam níveis tóxicos do medicamento com frequência significativamente maior, independente de peso corporal e idade (Burger *et al.*, 2003).

Estudos farmacocinéticos realizados para avaliar o comportamento de medicamentos da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de

nucleosídeos em homens e mulheres demonstraram que mulheres apresentam maior concentração sérica de zidovudina e lamivudina (Anderson *et al.*, 2003).

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem afetar a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, potencialmente alterando a susceptibilidade da gestante a toxicidade aos diferentes fármacos. Durante a gestação, o tempo de trânsito intestinal torna-se prolongado, a água e a gordura corporal aumentam e são acompanhadas de um maior débito cardíaco, ventilação, fluxo renal e hepático. As concentrações de proteína plasmática diminuem, o mecanismo de reabsorção do sódio aumenta e ocorrem mudanças nas vias enzimáticas hepáticas. O transporte placentário de fármacos, a compartimentalização das substâncias na placenta, embrião e feto, e a biotransformação e eliminação das mesmas pelo feto podem afetar a farmacocinética dos medicamentos na gestante (Anderson, 2001).

Estudos que avaliam a farmacocinética dos anti-retrovirais durante a gestação (Mirochnick e Capparelli, 2004) mostram que o comportamento dos análogos de nucleosídeos varia pouco durante a gravidez, assim como o da nevirapina. Os raros trabalhos realizados com inibidores de protease demonstram menor concentração sérica de indinavir, saquinavir, nelfinavir (750mg de 8 em 8 horas) e lopinavir/r. A avaliação do perfil farmacocinético do lopinavir/r em 17 mulheres no terceiro trimestre da gestação mostrou que a exposição ao medicamento no final da gestação foi menor que nos controles históricos e que nas mesmas mulheres 6 a 12 semanas após o parto (Stek *et al.*, 2006). Este estudo foi feito com a formulação em gel do lopinavir/r.

Outro aspecto a se considerar na profilaxia da transmissão vertical do HIV com anti-retrovirais é a passagem transplacentária dos medicamentos, implicada tanto na teratogenicidade e toxicidade quanto na proteção do feto e do recém-nascido. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e não análogos de nucleosídeos atravessam a barreira placentária (CDC, 1998; Mirochnick, 2000).

Estudo realizado no sangue de cordão de 68 recém-nascidos de mulheres que usaram indinavir, saquinavir, ritonavir e nelfinavir durante a gravidez mostrou concentrações séricas abaixo do limite de detecção na maior parte dos casos (Mirochnick *et al.*, 2002). Avaliação da relação entre a concentração sérica de lopinavir/r no sangue materno e em sangue de cordão de 14 pares mãe-criança após uso do medicamento durante a gravidez mostrou que a passagem transplacentária é baixa, havendo exposição fetal limitada ao lopinavir (Stek *et al.*, 2006).

### II.3.3. Segurança dos ARV nas gestantes e crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais

As informações relativas à segurança dos medicamentos na gestação são oriundas de dados acerca da toxicidade em animais, experiências anedóticas, registro de dados e ensaios clínicos. Os dados pré-clínicos não necessariamente se correlacionam com os eventos adversos em humanos. Dos fármacos anti-retrovirais disponíveis, a zidovudina é a que mais tem dados disponíveis relativos à segurança na gestação e informações relacionadas aos outros anti-retrovirais são limitadas. No que diz respeito à utilização dos anti-retrovirais em terapia combinada, os dados são ainda mais limitados.

Estudos com modelos animais demonstraram que os medicamentos anti-retrovirais da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) tinham atividade citotóxica em embriões murinos (Toltzis *et al.*, 1994), atividade esta atribuída principalmente à ação deletéria dos medicamentos desta classe sobre o DNA mitocondrial das células embrionárias.

A toxicidade mitocondrial é um efeito adverso reconhecido da classe dos inibidores da transcriptase reversa do HIV análogos de nucleosídeos. Manifestações clínicas ligadas à toxicidade mitocondrial incluem neuropatia periférica, cardiomiopatia, pancreatite, esteatose hepática e acidose láctica e foram descritas em adultos infectados pelo HIV em tratamento com medicamentos desta classe. Estudos em modelos animais demonstraram a

ocorrência de toxicidade mitocondrial em embriões e fetos expostos a esta classe de medicamentos, manifesta principalmente por alterações neurológicas e cardíacas (Rondinini *et al.*, 1999; Fujinaga *et al.*, 2000; Venerosi *et al.*, 2001; Calamandrei *et al.*, 2002; Olivero *et al.*, 2002; Bishop *et al.*, 2004). Estudos clínicos confirmaram o aparecimento deste tipo de reação em seres humanos, inclusive em gestantes (Kamemoto *et al.*, 2004).

Três mortes maternas foram relatadas pela Bristol Myers Squibb causadas por acidose láctica e esteatose hepática, todas em mulheres em uso da combinação didanosina + estavudina como parte do seu esquema anti-retroviral durante a gestação, sendo que duas destas pacientes apresentavam também pancreatite. Posteriormente foram relatados dois casos de acidose láctica e pancreatite em gestantes usando a associação de didanosina e estavudina no terceiro trimestre da gestação (Sarnier e Fakoya, 2002), um deles fatal. Essas mulheres usavam a mesma combinação de medicamentos há pelo menos 2 anos. Não se sabe se a gestação aumenta a incidência desta síndrome, ou se a gestação por si só pode causar alguns dos sintomas iniciais da acidose láctica e da esteatose hepática. Essas síndromes têm semelhanças com outras síndromes raras, mas muito graves, que ocorrem durante a gestação, tais como o fígado gorduroso agudo da gravidez e a combinação de hemólise, plaquetopenia e aumento das enzimas hepáticas (síndrome HELLP). Estas alterações podem estar associadas ao uso prolongado de análogos nucleosídeos (> 6 meses), e possivelmente são relacionadas à toxicidade mitocondrial (CDC, 2004).

Na França, entre 1995 e 1998 foram relatados 8 casos de crianças que apresentaram disfunção mitocondrial após exposição a zidovudina durante a vida intra-uterina e nas primeiras semanas após o nascimento, duas das quais morreram (Thorne e Newell, 2003a). Após estes relatos a ocorrência de toxicidade mitocondrial e suas conseqüências foram estudadas em algumas coortes de crianças expostas a medicamentos da classe dos ITRN durante a vida intra-uterina e as primeiras semanas de vida, com resultados contraditórios.

Para avaliar a toxicidade mitocondrial em crianças expostas a zidovudina durante a vida intra-uterina foram avaliadas a quantidade de DNA mitocondrial e a integridade de telômeros dos leucócitos ao nascimento e com 1 e 2 anos de vida de 50 crianças HIV negativas. Destas, 40 não foram expostas (30 filhas de mães HIV negativas e 10 de mães HIV positivas) e 10 foram expostas à zidovudina na gravidez (Poirier et al., 2003b), demonstrando-se que os filhos de mães com HIV têm maior risco de dano mitocondrial e que esse risco é aumentado com o uso de zidovudina na gestação.

A prevalência, evolução clínica e fatores de risco para hiperlactatemia, um dos marcadores de toxicidade mitocondrial, foi estudada em filhos de mães que receberam medicamentos anti-retrovirais durante a gravidez através da avaliação de 127 crianças HIV negativas durante o primeiro ano de vida (Noguera et al., 2004), pressupondo-se que a elevação dos níveis de lactato no sangue associada a aumento de alanina plasmática eram sinais de dano mitocondrial crônico. Alterações nos parâmetros laboratoriais avaliados ocorreram em 63 crianças pelo menos uma vez durante o período de acompanhamento, com níveis de lactato significativamente maiores em crianças expostas a ITRN durante a vida intra-uterina e déficit de desenvolvimento neurológico associado a quadros sintomáticos. O uso de didanosina durante a gravidez foi o único fator associado à maior risco de hiperlactatemia neste estudo.

Um estudo para avaliar o nível de lactato sérico em crianças africanas expostas a zidovudina foi realizado, tendo sido incluídos 262 filhos de mães infectadas pelo HIV que receberam o medicamento a partir de 32 semanas de gravidez, esquema complementado com uma dose de nevirapina no momento do parto e zidovudina por 7 dias de vida para o recém-nascido (Ekouevi *et al.*, 2006), comparadas com 16 crianças não expostas a zidovudina em nenhum momento da vida. O lactato sérico foi medido nas crianças com 4, 6 e 12 semanas de vida, observando-se que a prevalência de hiperlactatemia, definida como valores acima de 2,4 mmol/L, foi baixa e não diferiu entre as crianças expostas ou não à zidovudina.



Considerando que déficit do desenvolvimento neurológico poderia ser consequência de disfunção mitocondrial, foi estudado o desenvolvimento neurológico de 39 filhos de mães infectadas pelo HIV que usaram HAART durante a gravidez e 24 filhos de mães HIV negativas, utilizando-se as escalas de desenvolvimento infantil de Baylet e de comportamento adaptativo de Vineland, aplicadas aos 18 e 36 meses de idade (Alimenti *et al.*, 2006). Observou-se que as crianças expostas a HAART tinham menor pontuação em ambas as escalas que as crianças não expostas, porém essa diferença não foi significativa após ajuste por abuso materno de substâncias ilícitas, sugerindo que a exposição a HAART não está associada a desenvolvimento neurológico alterado.

Análises de grandes coortes observacionais de filhos de mães com HIV e aids nos Estados Unidos e na Europa não demonstraram maior ocorrência de consequências clínicas da toxicidade mitocondrial em crianças expostas a ITRN na vida intra-uterina e nas primeiras semanas de vida, quando comparadas a crianças não expostas a estes medicamentos nos mesmos períodos (Bulterys *et al.*, 2000; Dominguez *et al.*, 2000; Lindegren *et al.*, 2000).

Os dados de segurança de estudos clínicos realizados para avaliar a eficácia de diferentes esquemas profiláticos com anti-retrovirais usados durante a gestação e/ou nas primeiras semanas de vida mostram que efeitos adversos dos medicamentos são pouco freqüentes, geralmente de intensidade leve a moderada e transitórios tanto nas gestantes quanto nas crianças.

Durante o estudo PACTG 076 a toxicidade a curto prazo do uso do esquema profilático nas crianças foi pouco freqüente, sem significância clínica e transitória, constituída principalmente por anemia leve a moderada (Connor *et al.*, 1994). Análise realizada após maior tempo de acompanhamento das crianças participantes do estudo (Culnane *et al.*, 1999), que incluiu também crianças do estudo observacional PACTG 219, englobando um total de 434 crianças não infectadas pelo HIV, com média de 4,2 anos de observação, não mostrou diferenças estatisticamente significantes em relação a parâmetros hematológicos, peso, altura, perímetro cefálico e desenvolvimento cognitivo

entre as crianças expostas e não expostas ao AZT durante a vida intra-uterina e as primeiras semanas de vida.

Análise dos eventos clínicos e anormalidades laboratoriais de 37 gestantes da coorte suíça que receberam medicamentos da classe dos ITRN entre 1996 e 1998, 16 das quais receberam também inibidores de protease, mostrou que um ou mais eventos adversos ocorreram em 29 mulheres e em 14 crianças (Lorenzi *et al.*, 1998). Os eventos mais freqüentemente encontrados nas gestantes foram anemia (15 casos), elevação de transaminases (4 casos) e intolerância gastro-intestinal (6 casos), além de 10 casos de parto prematuro. Nas crianças observou-se 8 casos de anemia, 1 caso de hepatite e 4 casos de malformação congênita (2 hemangiomas e 2 criptorquídias).

Numa coorte argentina composta por 351 gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas de 1994 a 2003 (Duran *et al.*, 2006), das quais 241 receberam algum tipo de medicamento anti-retroviral profilático, observou-se que os eventos adversos relacionados ao uso da profilaxia foram anemia e dislipidemia, porém os eventos foram clinicamente não significativos e regrediram ao final da gravidez, não representando risco para as mulheres.

Aumento nos níveis de enzimas hepáticas (TGO e TGP) associado a exantema ou sintomas sistêmicos pode ser observado nas primeiras 18 semanas de tratamento com nevirapina em adultos infectados pelo HIV. A toxicidade hepática foi relatada em pacientes em uso crônico desta droga e não foi observada em mulheres e crianças que utilizaram 2 doses de nevirapina para prevenção da transmissão vertical do HIV (Kontorinis e Dieterich, 2003).

O desenvolvimento de exantema grave associado ao uso da nevirapina parece ser 5,5 a 7,3 vezes mais freqüente entre mulheres do que entre homens (Bersoff-Matcha *et al.*, 2001), tendo sido relatado em gestantes (Mazhude *et al.*, 2002). Outros estudos demonstraram que eventos adversos hepáticos com sinais e sintomas de toxicidade sistêmica eram 3,2 vezes mais freqüentes entre as mulheres, quando comparadas aos homens (Mallolas, 2006). O risco de

toxicidade hepática varia de acordo com o número de linfócitos CD4. De acordo com dados oriundos de 17 ensaios clínicos contendo nevirapina entre os medicamentos de estudo, mulheres com taxas de CD4 acima de 250 células/mm<sup>3</sup> apresentavam um risco de hepatotoxicidade 9,8 vezes mais elevado quando comparadas a mulheres com linfometria CD4 mais baixa (Dieterich *et al.*, 2004).

Avaliação retrospectiva de 36 mulheres que receberam nevirapina durante a gravidez entre Janeiro de 1997 e Setembro de 1999 (Edwards *et al.*, 2001) mostrou que duas apresentaram exantema e duas apresentaram hepatite. Nenhum dos casos foi fatal e todos determinaram suspensão da medicação.

No Rio de Janeiro, um estudo retrospectivo, realizado por pesquisadores do HSE em prontuários de 197 gestantes infectadas pelo HIV que fizeram uso de nevirapina por pelo menos 7 dias, foi encontrada uma taxa de toxicidade de 5,6% (11 pacientes) e a interrupção do medicamento foi necessária em 7 casos. Houve 1 caso de síndrome de Stevens-Johnson e 1 caso de colestase intensa, concluindo-se que a toxicidade da nevirapina nas gestantes é de frequência baixa e não associada a óbitos (João, 2003).

Embora óbitos devidos à insuficiência hepática tenham sido reportados em mulheres em uso de nevirapina como parte de esquema anti-retroviral, não se sabe se a gestação aumenta o risco de hepatotoxicidade em mulheres em uso de nevirapina ou outros fármacos anti-retrovirais. O estudo PACTG 1022, desenhado para comparar esquemas profiláticos contendo nevirapina e nelfinavir associados a zidovudina e lamivudina a partir da 10<sup>a</sup> semana de gestação (Hitti *et al.*, 2004) mostrou uma incidência de toxicidade hepática e/ou cutânea de 29% nas mulheres que iniciaram nevirapina, comparada a 5% das que iniciaram nelfinavir, tendo ocorrido um óbito por hepatite fulminante no primeiro grupo. A toxicidade da nevirapina neste estudo estava associada a contagens de células CD4 no sangue periférico acima de 250 células/mm<sup>3</sup> e o estudo foi precocemente interrompido devido a estes resultados.

Para avaliar a incidência de reações adversas a nevirapina em mulheres grávidas recebendo esquemas anti-retrovirais profiláticos contendo nevirapina foram estudadas retrospectivamente 703 mulheres africanas de 2002 a 2004 (Marazzi *et al.*, 2006) que usaram este medicamento em média a partir da 27<sup>a</sup> semana de gestação. A incidência de eventos moderados e graves foi de 6,5% para hepatotoxicidade, 2,4% para exantema e 1,1% para síndrome de Stevens-Johnson, independente dos níveis de células CD4 em sangue periférico.

Em 123 gestantes irlandesas que receberam nevirapina entre 2000 e 2003 (Lyons *et al.*, 2006) oito desenvolveram hepatotoxicidade clinicamente significativa, incluindo dois óbitos por hepatite fulminante. Nesta população a hepatotoxicidade mostrou-se relacionada a valores mais altos de CD4 antes do início da profilaxia.

Para estudar a toxicidade da nevirapina e do nelfinavir durante a gestação foi realizado um trabalho retrospectivo comparando 186 mulheres grávidas com 186 não-grávidas, todas infectadas pelo HIV, entre 1997 e 2003 na Holanda (Timmermans *et al.*, 2005). Observou-se que reações adversas a nelfinavir (sintomas gastrintestinais e hiperglicemia) e a nevirapina (hepatotoxicidade) foram mais freqüentes entre as grávidas que entre as mulheres infectadas pelo HIV não grávidas.

No estudo HIVNET 023 foi avaliada a segurança da nevirapina usada pela criança nas primeiras 24 semanas de vida, para profilaxia da transmissão do HIV pelo aleitamento materno (Shetty *et al.*, 2003), não se observando nas 75 crianças incluídas no estudo nenhum caso de exantema, hepatotoxicidade ou alterações renais relacionadas ao uso do anti-retroviral. O evento adverso da nevirapina mais freqüentemente observado foi anemia, que ocorreu em 8 crianças, porém sem gravidade e sem necessidade de suspensão definitiva da profilaxia.

Os inibidores da protease podem estar associados ao desenvolvimento ou piora de distúrbios metabólicos previamente existentes em adultos infectados pelo HIV e a gestação por si só é um fator de risco para intolerância a glicose.

Não se sabe se o uso de inibidores da protease durante a gestação exacerba o risco de desenvolvimento de alterações metabólicas na gestante ou na criança.

Estudo realizado com 41 gestantes recebendo esquema anti-retroviral contendo inibidores da protease comparadas a 23 gestantes que receberam monoterapia com zidovudina (Chmait *et al.*, 2002) mostrou uma incidência de 30% de intolerância a glicose no primeiro grupo e de 1,2% no segundo, associada ao nascimento de crianças com baixo peso.

Avaliação de 171 gestantes com infecção pelo HIV que haviam realizado teste de tolerância a glicose durante o pré-natal entre 1998 e 2004 (55% em uso de esquemas contendo inibidores de protease no momento do teste) foram analisadas para determinar a associação de intolerância a glicose e uso de inibidores de protease (Tang *et al.*, 2006), comparadas com gestantes não infectadas pelo HIV pareadas por raça, idade e ano do parto numa proporção de 1:3 pacientes em cada grupo, não se observando associação entre intolerância a glicose e infecção pelo HIV ou uso de inibidores de protease.

O estudo PACTG 316 avaliou a evolução da gestação 1470 gestantes que receberam diferentes esquemas profiláticos contendo anti-retrovirais, por períodos de tempo variados (Watts *et al.*, 2004a) e mostrou que a incidência de reações adversas aos medicamentos foi baixa, com eventos moderados ou graves ocorrendo em menos de 5% das mulheres. Diabetes gestacional foi o único evento que variou significativamente entre os grupos analisados, sendo mais freqüente entre as mulheres que receberam esquemas contendo inibidores de protease.

Dados de 2543 gestantes que usaram medicamentos anti-retrovirais durante a gravidez foram analisados para correlacionar o uso dos medicamentos com eventos maternos (Tuomala *et al.*, 2005). Observou-se que o uso de ARV estava correlacionado a ocorrência de anemia materna e de diabetes gestacional, porém a incidência destes eventos foi baixa em todos os tipos de esquemas profiláticos analisados.

Avaliação sistemática do perfil lipídico de 248 gestantes em uso de profilaxia com medicamentos anti-retrovirais na Itália (Floridia *et al.*, 2006) mostrou que os valores de colesterol total e de triglicérides aumentaram progressiva e significativamente durante a gravidez e que em todos os trimestres da gestação o aumento de triglicérides foi significativamente maior nas mulheres que recebiam esquemas contendo inibidores de protease.

Avaliação dos níveis séricos de insulina em sangue de cordão de 25 recém-nascidos expostos a zidovudina, lamivudina e nelfinavir, comparados com crianças expostas apenas a zidovudina (n = 20) e com filhos de mães não infectadas pelo HIV (n = 12) mostrou que, apesar de glicemia normal em todos os bebês analisados, a exposição a esquema anti-retroviral composto por três medicamentos induziu uma diminuição significativa da insulina sérica nos recém-nascidos (El Beitune *et al.*, 2005).

Estudos observacionais sobre o uso de anti-retrovirais durante a gestação e eventos indesejáveis da gestação, particularmente parto prematuro e conseqüente aumento de mortalidade neonatal, têm resultados conflitantes (Thorne e Newell, 2004).

A ocorrência de parto prematuro, definida como nascimento antes de 37 semanas de idade gestacional, foi de 17% em estudo colaborativo europeu incluindo 3.920 pares mãe-criança (European collaborative study, 2000) e os fatores associados à prematuridade foram imunossupressão materna grave, uso de drogas endovenosas e uso de esquemas profiláticos contendo outros medicamentos anti-retrovirais além da zidovudina.

Numa coorte de 999 mulheres que receberam medicamentos anti-retrovirais durante a gravidez em Miami, entre 1990 e 2000 (Cotter *et al.*, 2006) observou-se que o uso de esquemas profiláticos contendo inibidores de protease estava associado a uma maior freqüência de partos prematuros, comparado com o uso de esquemas sem esta classe de medicamentos ou com nenhum esquema profilático, não havendo diferença nas freqüências de baixo peso ao nascimento ou de óbitos fetais.

No estudo PACTG 185 foram incluídas 497 gestantes que receberam profilaxia da transmissão vertical do HIV com medicamentos anti-retrovirais (Lambert et al., 2000). Foi realizada análise dos desfechos da gestação para avaliação dos fatores de risco para parto prematuro (menos de 37 semanas de idade gestacional), baixo peso ao nascimento (menos de 2500 gramas) e retardo de desenvolvimento intra-uterino (peso ao nascimento abaixo do percentil 10 ajustado para idade gestacional). A frequência dos desfechos analisados foi de 17% de partos prematuros, 13% de baixo peso ao nascimento e 6% de retardo de desenvolvimento intra-uterino, resultados similares aos encontrados em gestantes não infectadas pelo HIV com os mesmos fatores contribuintes (partos prematuros prévios, pré-eclampsia, gestações múltiplas e tabagismo).

A análise do desfecho da gestação em 2.123 gestantes incluídas em sete diferentes ensaios clínicos entre 1990 e 1998 (monoterapia com zidovudina em 1590 casos, esquemas combinados sem inibidor de protease em 396 casos e com inibidor de protease em 137 casos), comparadas a 1143 grávidas que não receberam nenhum medicamento anti-retroviral durante a gestação (Tuomala et al., 2002) mostrou que a ocorrência de parto prematuro foi semelhante entre as mulheres que receberam e não receberam ARV (16 e 17%, respectivamente). As taxas de baixo peso ao nascimento, óbito fetal e baixos scores de Apgar ao nascimento também foram semelhantes nos dois grupos. Nenhum destes desfechos foi mais freqüente nas mulheres que receberam esquemas profiláticos contendo outros medicamentos além da zidovudina.

Uma coorte prospectiva incluindo 681 gestantes que receberam pelo menos um medicamento anti-retroviral durante a gravidez (Szyld *et al.*, 2006) foi avaliada para se estudar a associação do uso dos medicamentos com a ocorrência de parto prematuro e de baixo peso ao nascimento até março de 2005 em países da América Latina e do Caribe, não se observando associação entre uso de esquemas contendo inibidores de protease e estes desfechos indesejáveis da gestação.

Análise de 233 gestantes que receberam esquemas profiláticos contendo inibidores de protease nos Estados Unidos mostrou prematuridade em 22% dos casos, sem associação específica com um determinado fármaco ou com o tempo de uso dos medicamentos (Morris *et al.*, 2005), valor similar ao relatado para gestantes portadoras do HIV que não receberam inibidor de protease. Eventos adversos relacionados aos medicamentos ocorreram em menos de 3% das pacientes.

Uma coorte composta por 11.321 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV de 1989 a 2004 (Schulte *et al.*, 2007) teve os dados analisados para avaliação de prematuridade e peso ao nascimento, observando-se que a proporção de crianças com baixo peso ao nascimento diminuiu de 35% para 21% e a de partos prematuros diminuiu de 35% para 22% no decorrer dos anos estudados, sugerindo um papel protetor da profilaxia com anti-retrovirais nesta população. Análise das 8793 mães que tinham registros de acompanhamento pré-natal não mostrou correlação entre uso de profilaxia com anti-retrovirais e baixo peso ao nascimento e a ocorrência de prematuridade foi associada a uso de drogas ilícitas, aids, uso de inibidores de protease durante a gravidez e infecção pelo HIV na criança.

Em relação a complicações obstétricas associadas ao uso de medicamentos anti-retrovirais, alguns autores têm sugerido que a ocorrência de pré-eclâmpsia é mais freqüente em gestantes em uso de HAART que em gestantes infectadas pelo HIV que não recebem profilaxia com anti-retrovirais, porém não mais freqüente que em gestantes não infectadas pelo HIV (Wimalasundera *et al.*, 2002; Suy *et al.*, 2006). Sugere-se que a restauração da imunidade promovida pelos medicamentos anti-retrovirais favoreceria a pré-eclâmpsia, que têm fatores imunes contribuintes.

O desenvolvimento físico a médio e longo prazo dos filhos de mães infectadas pelo HIV foi analisado em estudos de coorte, não se observando relação entre exposição a medicamentos anti-retrovirais e crescimento das crianças.



O crescimento de crianças expostas ao HIV durante a gravidez nos primeiros 18 meses de vida foi avaliado numa coorte europeia composta por 1912 crianças através de medidas de peso, altura e perímetro cefálico, de acordo com o tipo de medicamento anti-retroviral recebido pela mãe (Hankin *et al.*, 2005). Observou-se que os fatores associados a déficit de crescimento foram menor idade gestacional no parto e uso de drogas ilícitas pela mãe, com efeito mínimo da exposição intra-uterina a qualquer tipo de esquema anti-retroviral.

Para avaliar o desenvolvimento de filhos de mães portadoras do HIV foram acompanhadas 1043 crianças HIV negativas e 184 infectadas pelo HIV em 8 centros europeus (Newell *et al.*, 2003), com medida de altura e peso ao nascimento, na 3ª e na 6ª semanas de vida, aos 3, 6, 9, 12, 15, 18, e 24 meses de idade e a cada 6 meses depois disso, até os 10 anos de idade (1982 a 2002). A comparação entre crianças infectadas e não infectadas por transmissão vertical do HIV mostrou que as primeiras eram significativamente menores e mais leves, com a diferença de crescimento aumentando com a idade. A comparação entre as crianças HIV negativas nascidas antes de 1994, antes da implementação da profilaxia com anti-retrovirais na gestação e as nascidas após esta data mostrou que o crescimento foi semelhante nos dois grupos, além de ser compatível com o esperado de acordo com os padrões normais de crescimento estabelecidos na Inglaterra. Adicionalmente, observou-se que as crianças infectadas pelo HIV que nasceram após 1994 tinham maiores chances de atingir percentis mais altos de peso em cada faixa etária analisada, sugerindo um possível benefício da profilaxia mesmo para as crianças que adquiriram a infecção.

A associação entre o nascimento de crianças com malformações congênitas e a exposição a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina foi objeto de diversos estudos observacionais. Alguns trabalhos com pequenos grupos de crianças mostraram uma maior frequência de malformações congênitas entre crianças expostas a anti-retrovirais, dado que não é confirmado pela análise de coortes maiores.

A ocorrência de malformações congênitas foi analisada em 59 crianças filhas de mães portadoras do HIV, seis das quais não foram expostas a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina (Simon *et al.*, 2002). Dentre estas seis crianças observou-se um caso de malformação (hérnia diafragmática), enquanto que entre as 53 crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais na gestação 19 malformações foram detectadas (35,8%), três delas graves (hemangioma supra-orbital, paralisia cerebral e hipoplasia femural unilateral) e dezesseis de menor significância clínica (defeito septal ventricular, comunicação inter-atrial, estenose pulmonar, polidactilia, diminuição de acuidade auditiva unilateral, rim atópico, cisto subependimal).

Observação de uma coorte londrina de crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais e a antagonistas de folato durante o primeiro trimestre da gestação (Jungmann *et al.*, 2001) mostrou um risco aumentado de anomalias congênitas em relação a crianças não expostas a estes medicamentos no mesmo período de desenvolvimento embrionário (23,1% versus 4%).

Análise do registro americano de gestantes expostas a medicamentos anti-retrovirais incluindo 915 mulheres que deram à luz até Julho de 2002 e que receberam esquemas profiláticos contendo nelfinavir (Covington *et al.*, 2004) mostrou uma prevalência de anomalias congênitas de 3% entre as crianças expostas ao medicamento no primeiro trimestre da gestação, semelhante à encontrada no registro geral de anomalias congênitas mantido pelo governo dos EUA.

O registro Americano de anti-retrovirais na gravidez, analisado até Julho de 2003 (Watts *et al.*, 2004b), mostrou que de 3583 nascidos vivos 1391 crianças foram expostas a anti-retrovirais durante o primeiro trimestre da gestação e entre estes a prevalência de anomalias congênitas foi de 2,7%, semelhante a registrada pelo CDC americano para a população em geral (3,1%) no mesmo período. Para lamivudina, nelfinavir, nevirapina, estavudina e zidovudina o número de nascidos vivos analisados permite a detecção de um aumento de 2 vezes no risco de anomalias congênitas, porém nenhum aumento foi detectado nesta avaliação.

Observação de 2527 crianças nascidas vivas entre 1990 e 2004, filhos de mães infectadas pelo HIV (Watts, 2006), anomalias congênitas foram identificadas em 90 bebês (3,56%), em proporções semelhantes entre as crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais em qualquer trimestre da gravidez e as não expostas. Hipospadia foi a única malformação significativamente mais freqüente em crianças expostas a ARV no primeiro trimestre da gestação.

Análise de 3172 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV no Reino Unido e na Irlanda entre 1990 e 2003 (Townsend *et al.*, 2006) mostrou anomalias congênitas em 3,4% das expostas a medicamentos anti-retrovirais durante a gestação e em 2,2% das não expostas, diferença que não foi estatisticamente significativa independente da fase da gestação em que a exposição ocorreu e do tipo de profilaxia que a mãe recebeu.

Evidências do efeito teratogênico do efavirenz, medicamento da classe dos ITRNN recomendado como de primeira escolha para o início da terapia anti-retroviral na maioria dos consensos de tratamento, incluindo o brasileiro, derivaram de estudos preliminares feitos em modelos animais que demonstraram efeitos deletérios em células progenitoras de diferentes modelos animais (Chersich *et al.*, 2006). Posteriormente, foram relatados 4 casos de anomalias congênitas de sistema nervoso central em crianças expostas a efavirenz no primeiro trimestre da gestação, consistentes com os achados em animais experimentais. No registro americano de anti-retrovirais e gestação não foi observada maior freqüência de anomalias congênitas associadas ao uso de efavirenz na gestação.

Alterações nos parâmetros laboratoriais hematológicos e hepáticos são os efeitos adversos mais freqüentemente reportados nas crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais no período perinatal.

Um estudo multicêntrico espanhol com o objetivo de avaliar os efeitos do uso de anti-retrovirais durante a gestação nas crianças expostas aos medicamentos

(Bellon Cano *et al.*, 2004) incluiu 124 pares mãe-criança e mostrou que a toxicidade mais comumente observada foi anemia, que acometeu 29% das crianças.

Acompanhamento de 40 crianças nascidas no Rio de Janeiro que receberam zidovudina e lamivudina durante a vida intra-uterina e nas seis primeiras semanas de vida (Lambert *et al.*, 2003) observou-se toxicidade hematológica como o evento mais freqüentemente associado ao uso do esquema profilático (27 casos de anemia, 5 episódios de neutropenia e dois de plaquetopenia).

Dosagem de transaminases séricas e hemograma foram realizados no nascimento a com 6 semanas de vida em 600 crianças africanas (Taha *et al.*, 2002) incluídas em um estudo clínico para avaliar esquema profilático composto por dose única de nevirapina materna seguida por apenas nevirapina nas primeiras 72 horas de vida versus nevirapina associada a zidovudina por 1 semana, comparadas com crianças que não receberam esquema profilático em nenhum momento. Observou-se níveis significativamente aumentados de transaminases e diminuição de hemoglobina, granulócitos e plaquetas nas crianças que receberam qualquer tipo de profilaxia, todas porém de grau leve e mais freqüentes nas crianças que se infectaram pelo HIV.

Observação de 1008 crianças não infectadas pelo HIV e expostas a medicamentos anti-retrovirais em algum período da vida de uma coorte européia (European collaborative study, 2003) durante um período médio de 2,2 anos não demonstrou associação da exposição aos medicamentos a anomalias congênitas, baixo peso ao nascimento ou disfunção mitocondrial. A exposição intra-uterina a anti-retrovirais foi associada somente a ocorrência de anemia transitória antes dos 2 meses de vida, em 17% das crianças.

A hematopoiese foi avaliada através da realização de hemogramas durante os primeiros 18 meses de vida em cerca de 4000 crianças não infectadas nascidas de mães infectadas pelo HIV, participantes do Estudo Perinatal Francês (Le Chenadec *et al.*, 2003). Observou-se diminuição transitória nos

níveis de hemoglobina das crianças expostas a zidovudina durante a vida intra-uterina e análise multivariada ajustada por idade materna, prematuridade, origem geográfica, tipo de anti-retrovirais usados pela mãe durante a gravidez e contagem de células CD4 materna mostrou que a contagem de células hematológicas das 3 linhagens estavam discretamente menores nas crianças expostas a ARV durante a gestação que nas não expostas até os 18 meses de vida.

Para avaliar os efeitos da exposição a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina nos parâmetros hematológicos de recém-nascidos (El Beitune e Duarte, 2006) foi realizado hemograma em sangue de cordão de 40 crianças nascidas de mães que receberam diferentes esquemas profiláticos (zidovudina ou zidovudina associada a lamivudina e nelfinavir) e de 12 crianças filhas de mães HIV negativas não expostas a anti-retrovirais, observando-se apenas redução de hemoglobina de grau leve nas crianças que foram expostas a qualquer tipo de profilaxia anti-retroviral.

Os parâmetros hematológicos de 92 crianças HIV negativas expostas a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina foram comparados aos de 75 crianças não expostas num centro americano (Bunders *et al.*, 2005), observando-se neutropenia moderada a severa em 16 crianças expostas, persistente até os 8 meses de vida, apesar de não haver nenhuma implicação clínica desta alteração, como aumento do número de infecções ou de cursos de tratamento com antibióticos no período estudado.

Foi realizado um estudo observacional prospectivo para avaliar alterações hematológicas nos primeiros 3 meses de vida em 221 crianças HIV negativas expostas a medicamentos anti-retrovirais (Feiterna-Sperling *et al.*, 2007). Hemogramas foram realizados ao nascimento e com 2, 4, 6 e 12 semanas de vida. Os dados foram analisados de acordo com o tipo de esquema profilático recebido pelas mães durante a gravidez (monoterapia com zidovudina ou apenas análogos de nucleosídeos versus HAART). Observou-se a ocorrência de anemia moderada ou grave em 119 crianças (53,8%) e neutropenia moderada a grave em 106 (48%) crianças, ambas as alterações diagnosticadas

em média com 2 semanas de vida. A exposição intra-uterina a HAART foi o único fator de risco independente para anormalidades hematológicas na população estudada.

Hemograma e imunofenotipagem de linfócitos foram analisados em 1820 crianças HIV negativas expostas a ARV e em 351 crianças não expostas entre 0-2 meses e 6-24 meses de vida (Pacheco *et al.*, 2006). Os valores de hemoglobina e a contagem de neutrófilos, linfócitos totais e de células CD4 estavam significativamente mais baixas entre 0-2 meses nas crianças expostas a ARV que nas não expostas, mas aos 6-24 meses apenas a contagem de linfócitos e de células CD4 permanecia menor no primeiro grupo. A comparação entre tipos de esquemas profiláticos usados durante a gestação mostrou que crianças expostas à combinação de anti-retrovirais tinham diminuição mais acentuada de neutrófilos e linfócitos que os expostos a monoterapia com zidovudina. Anormalidades com significância clínica foram raras e não diferiram entre crianças expostas e não expostas a anti-retrovirais.

### III. OBJETIVOS

- Estimar a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos anti-retrovirais em gestantes e crianças expostas a estes medicamentos em dois centros especializados no atendimento a gestantes expostas ao HIV no Rio de Janeiro;
- Avaliar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de diferentes tipos de reações adversas a medicamentos anti-retrovirais nas gestantes e nas crianças.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1 Desenho do estudo**

Trata-se de estudo prospectivo, envolvendo gestantes com HIV/AIDS e crianças expostas verticalmente ao HIV, que tenham utilizado medicamentos anti-retrovirais para prevenção da transmissão vertical do HIV.

### **IV.2 Centros participantes**

O estudo foi realizado em dois serviços de referência para o atendimento de gestantes portadoras do HIV/AIDS e crianças expostas verticalmente ao HIV, o Hospital dos Servidores do Estado (HSE), localizado no município do Rio de Janeiro e o Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI), localizado no Município de Nova Iguaçu, Baixada Fluminense.

### **IV.3 População do estudo**

A população do estudo consistiu em gestantes com HIV/AIDS e crianças expostas ao HIV acompanhadas nos centros participantes do estudo que apresentassem as características descritas a seguir.

#### **IV.3.1 Gestantes – Critérios de Inclusão**

- Gestação diagnosticada entre fevereiro de 2005 e Maio de 2006;
- Diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV por sorologia ou exame de quantificação do RNA viral;
- Uso de pelo menos uma dose de um ou mais medicamentos anti-retrovirais durante o período de gestação;
- Pelo menos uma consulta médica realizada em um dos centros participantes após o diagnóstico da gestação.



#### IV.3.2 Crianças expostas ao HIV – Critérios de Inclusão

- Filhos de mães com HIV/AIDS nascidos entre fevereiro de 2005 e Maio de 2006;
- Uso materno de pelo menos 1 dose de um ou mais medicamentos anti-retrovirais durante a gestação E/OU uso de pelo menos uma dose de qualquer medicamento anti-retroviral durante as primeiras 6 semanas de vida;
- Pelo menos uma consulta médica após o início do uso de medicamentos anti-retrovirais.

#### **IV.4 Coleta de dados**

Os dados foram coletados por dois profissionais de saúde (um médico e uma farmacêutica), um em cada centro participante. Estes foram treinados pelos pesquisadores sobre os procedimentos e definições do estudo. Um instrumento para a extração dos dados dos prontuários médico foi elaborado especificamente para este protocolo.

Os médicos responsáveis pelo acompanhamento de gestantes e crianças em cada centro do estudo foram treinados pelos pesquisadores, a fim de padronizar as definições usadas neste estudo, além de sensibilizados para o registro e classificação dos eventos médicos nos prontuários. Foi fornecido aos médicos material com as definições impressas para consulta durante o atendimento dos pacientes incluídos.

Procedeu-se à revisão dos prontuários médicos de gestantes e recém-nascidos, abertos durante todo o período do estudo, em ambos os centros da pesquisa, a fim de identificar a população que apresentava os critérios pré-estabelecidos para a inclusão neste estudo. Uma vez incluídos no estudo, todos os prontuários das gestantes e recém-nascidos foram revistos semanalmente, para a atualização das informações, principalmente no que diz

respeito à ocorrência e à não ocorrência de RAM, até o final do período de seguimento.

O acompanhamento foi considerado encerrado nas seguintes situações, o que ocorresse primeiro:

Gestantes:

- Término da gravidez;
- Abandono do acompanhamento nos serviços participantes antes do término da gravidez;
- Óbito.

Crianças:

- 6 meses de vida;
- Abandono do seguimento nos serviços participantes antes dos 6 meses de vida;
- Óbito.

Foi preenchida uma ficha de inclusão no estudo para todos os indivíduos identificados (anexo 1). Todos os eventos médicos indesejáveis ocorridos com os participantes foram anotados nesta ficha, além de dados demográficos e de saúde, até o encerramento do caso conforme os critérios definidos anteriormente. Cada um dos eventos classificados como tendo relação de causalidade definitiva, provável ou possível com os anti-retrovirais foi acompanhado e descrito em um outro formulário (ficha de notificação de reação adversa a medicamento – anexo 2).

Nos casos em que as informações constantes do prontuário médico não eram suficientes para classificar as reações os profissionais responsáveis pela coleta de dados alertavam os médicos assistentes sobre a necessidade de análise e registro das conclusões.

Os pesquisadores reviram as fichas preenchidas no momento do encerramento dos casos e discutiram com os profissionais responsáveis pela coleta de dados com o objetivo de resolver inconsistências e identificar dados faltantes. Nestes casos, os registros médicos foram novamente consultados para harmonização dos dados.

Os dados foram digitados por uma única pessoa usando o software Excel®, a partir das fichas do estudo preenchidas.

Os seguintes dados foram coletados dos prontuários (ver definições de cada parâmetro no item IV.6, desta seção – “definições usadas neste estudo”):

#### IV.4.1 Gestantes

- Dados demográficos: idade, raça;
- Dados da infecção pelo HIV: data do diagnóstico, diagnóstico de condições definidoras de AIDS em qualquer momento da vida, nadir de CD4, categoria de transmissão do vírus, histórico do uso de medicamentos anti-retrovirais;
- Dados sobre antecedentes obstétricos: número de gestações anteriores, número de abortos, número de óbitos fetais, número de óbitos neonatais, número de filhos vivos;
- Dados sobre a gestação considerada para o estudo: idade gestacional (IG) no início do pré-natal (PN), esquema de medicamentos anti-retrovirais usado para profilaxia da transmissão vertical, duração do esquema profilático, medicações concomitantes, contagens de células CD4 e carga viral (CV) do HIV durante a gestação, outras doenças ativas durante a gestação;
- Dados sobre o desfecho da gestação considerada para o estudo: tipo de desfecho (parto, óbito fetal, abortamento), tipo de parto (vaginal,

cesariana), idade gestacional no parto (prematuro, a termo), complicações obstétricas, presença de anomalias congênitas nos recém-nascidos, peso ao nascimento (normal ou baixo);

- Dados sobre eventos médicos detectados durante a gestação, incluindo diagnósticos, sinais, sintomas e alterações de exames laboratoriais: tipo do evento, data de início e final;
- Dados sobre as reações adversas atribuídas pelos médicos assistentes ao uso dos medicamentos anti-retrovirais: tipo e duração da reação, medicações suspeitas, peso da gestante, intensidade, relação de causalidade, evolução, se a reação era esperada ou inesperada, se a reação era grave ou não grave.

#### IV.4.2 Crianças expostas ao HIV

- Dados demográficos: sexo, raça;
- Dados de saúde: qualquer evento médico apresentado pela criança no período de acompanhamento, incluindo diagnósticos, sinais, sintomas e alterações de exames laboratoriais, nome, dose e tempo de uso de todos os medicamentos concomitantes aos anti-retrovirais usados pela criança no período de acompanhamento;
- Dados sobre o uso materno de medicamentos anti-retrovirais durante a gestação: nome dos medicamentos e tempo de uso;
- Dados sobre o esquema profilático anti-retroviral usado pela criança: nome e dose dos medicamentos e tempo de uso;
- Dados sobre as reações adversas atribuídas pelos médicos assistentes ao uso dos medicamentos anti-retrovirais: nome e duração da reação, medicação suspeita, peso da criança, intensidade, relação de causalidade, evolução, se a reação era esperada ou inesperada, se a reação era grave ou não grave.

#### **IV.5 Controle de qualidade dos dados coletados**

Um dos pesquisadores reviu todas as fichas preenchidas antes da digitação e posteriormente comparou todos os dados digitados com as fichas preenchidas. Os erros encontrados foram corrigidos através de comparação com os dados constantes das fichas do estudo e, quando necessário, nova revisão dos registros médicos dos pacientes foi realizada.

Foram feitas verificações internas de inconsistências entre os dados coletados e no momento da análise os erros encontrados foram corrigidos através de comparação com os dados constantes das fichas do estudo e, quando necessário, nova revisão dos registros médicos dos pacientes.

#### **IV.6 Definições usadas neste estudo**

##### **IV.6.1 Reações adversas a medicamentos anti-retrovirais**

Foram consideradas Reações Adversas aos Medicamentos (RAM) anti-retrovirais todos os eventos médicos indesejáveis, incluindo diagnósticos, sinais, sintomas e alterações laboratoriais, que foram considerados pelos médicos responsáveis pelo acompanhamento clínico dos pacientes como tendo relação de causalidade definitiva, provável ou possível com os medicamentos anti-retrovirais usados para profilaxia da transmissão vertical do HIV.

As definições utilizadas para classificação das reações adversas neste estudo são as seguintes:

##### **IV.6.1.1 Intensidade**

Os eventos foram classificados como leves, moderados, intensos ou potencialmente fatais de acordo com as tabelas de toxicidade formuladas pela Divisão de AIDS (DAIDS) dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos da América para adultos e crianças (DAIDS, 2004). A classificação dos eventos encontrados neste estudo, de acordo com esta tabela, está descrita no quadro 1.

QUADRO 1 – Intensidade dos eventos adversos encontrados neste estudo, de acordo com as tabelas de toxicidade da DAIDS.

<b>Parâmetro</b>	<b>Grau 1 – Leve</b>	<b>Grau 2 - Moderado</b>	<b>Grau 3 - Intenso</b>	<b>Grau 4 – Potencialmente fatal</b>
Astenia	Causa interferência mínima ou ausente nas atividades habituais	Causa interferência maior que mínima nas atividades habituais	Causa incapacidade de realizar atividades habituais	Causa incapacidade de realizar funções básicas de cuidados próprios
Exantema	Lesões maculares localizadas	Lesões maculo-papulares difusas ou morbiliformes ou em alvo	Lesões maculares, maculo-papulares ou morbiliformes com vesículas OU pequeno número de bolhas OU ulcerações superficiais de membranas mucosas em um único local.	Lesões bolhosas difusas OU Síndrome de Stevens-Johnson syndrome OU ulcerações superficiais de membranas mucosas em dois ou mais locais OU necrólise epidérmica tóxica
Prurido	Causa interferência mínima ou ausente nas atividades habituais	Causa interferência maior que mínima nas atividades habituais	Causa incapacidade de realizar atividades habituais	Não se Aplica
Obstipação	Não se Aplica	Persistente, requerendo modificação de dieta, uso de medicamentos laxativos ou enemas	Requerendo esvaziamento manual	Conseqüências potencialmente fatais (obstrução, por exemplo)
<b>Diarréia</b>				
Adultos e crianças maiores de 1 ano	Episódios intermitentes de fezes mal-formadas OU aumento menor ou igual a 3 vezes no número habitual de evacuações em 24 horas	Episódios persistentes de fezes não formadas ou líquidas OU aumento de 4 a 6 vezes no número habitual de evacuações em 24 horas	Diarréia sanguinolenta OU aumento de 7 vezes no número habitual de evacuações em 24 horas OU necessidade de reposição líquida por via endovenosa	Conseqüências potencialmente fatais (choque hipotensivo, por exemplo)
Crianças com 1 ano ou menos de vida	Fezes líquidas com a frequência habitual de evacuações diárias	Fezes líquidas com aumento do número de evacuações diárias OU desidratação leve	Fezes líquidas com desidratação moderada	Fezes líquidas com desidratação intensa, requerendo rehidratação agressiva OU choque hipotensivo.
Náusea	Náusea transitória (< 24 horas) ou intermitente, com interferência na ingestão oral mínima ou ausente.	Náuseas persistentes, resultando em diminuição da ingestão oral por 24 a 48 horas.	Náusea persistente resultando em ingestão oral mínima por mais de 48 horas OU indicação de hidratação por via endovenosa.	Conseqüências potencialmente fatais (choque hipotensivo, por exemplo)
Vômitos	Vômitos transitórios ou intermitentes, com interferência na ingestão oral mínima ou ausente.	Episódios frequentes de vômitos, com desidratação ausente ou mínima.	Vômitos persistentes resultando em hipotensão ortostática OU indicação de hidratação por via endovenosa.	Conseqüências potencialmente fatais (choque hipotensivo, por exemplo)
Neutrófilos (cél/mm <sup>3</sup> )				

QUADRO 1: continua na próxima página

QUADRO 1: continuação

<b>Parâmetro</b>	<b>Grau 1 – Leve</b>	<b>Grau 2 - Moderado</b>	<b>Grau 3 - Intenso</b>	<b>Grau 4 – Potencialmente fatal</b>
Adultos e crianças com mais de 7 dias de vidas	1,000 – 1,300/mm <sup>3</sup>	750 – 999/mm <sup>3</sup>	500 – 749/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
Crianças com 2 a 7 dias de vida	1,250 – 1,500/mm <sup>3</sup>	1,000 – 1,249/mm <sup>3</sup>	750 – 999/mm <sup>3</sup>	< 750/mm <sup>3</sup>
Crianças com 1 dia de vida	4,000 – 5,000/mm <sup>3</sup>	3,000 – 3,999/mm <sup>3</sup>	1,500 – 2,999/mm <sup>3</sup>	< 1,500/mm <sup>3</sup>
<b>Hemoglobina</b>				
Adultos HIV positivos	8.5 – 10.0 g/dL	7.5 – 8.4 g/dL	6.50 – 7.4 g/dL	< 6.5 g/dL
Crianças com 57 dias ou mais de vida	10.0 – 10.9 g/dL	9.0 – 9.9 g/dL	7.0 – 8.9 g/dL	< 7.0 g/dL
Crianças com 36 a 56 dias de vida	8.5 – 9.4 g/dL	7.0 – 8.4 g/dL	6.0 – 6.9 g/dL	< 6.00 g/dL
Crianças com 22 a 35 dias de vida	9.5 – 10.5 g/dL	8.0 – 9.4 g/dL	7.0 – 7.9 g/dL	< 7.00 g/dL
Crianças com 1 a 21 dias de vida	12.0 – 13.0 g/dL	10.0 – 11.9 g/dL	9.0 – 9.9 g/dL	< 9.0 g/dL
Plaquetas	100,000 – 124.999/mm <sup>3</sup>	50,000 – 99,999/mm <sup>3</sup>	25,000 – 49,999/mm <sup>3</sup>	< 25,000/mm <sup>3</sup>
TGP	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
TGO	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
<b>Bilirrubinas totais</b>				
Adultos e crianças =com mais de 14 dias de vida	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Crianças com 14 dias ou menos de vida	NA	20.0 – 25.0 mg/dL	25.1 – 30.0 mg/dL	> 30.0 mg/dL

#### IV.6.1.2 Causalidade

Definida como a probabilidade de uma reação adversa ser conseqüência do uso de determinado medicamento, baseada em julgamento clínico, pautado nos critérios preditivos (conhecimento prévio), temporal e diagnóstico, sem que, necessariamente, haja certeza absoluta das causas. A relação de causalidade entre o medicamento e o evento foi definida como (Edwards e Aronson, 2000):

- Definitiva: evento clínico que ocorra em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não possa ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos, substâncias químicas ou outra causa identificável. A evolução depois da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente ou fenomenologicamente definido, utilizando-se um procedimento de re-introdução satisfatória.
- Provável: evento clínico ocorrido após tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído a doenças concomitantes, outros medicamentos, substâncias químicas ou outra causa identificável e que apresente uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento. A informação de re-introdução não é necessária para completar esta definição.
- Possível: evento clínico com tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, mas que poderia, também, ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos, substâncias químicas ou outra causa identificável. A informação sobre retirada do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente conhecida.

#### IV.6.1.3 Gravidade

Foram consideradas graves quaisquer reações adversas que tenham resultado em:

- Morte;



- Ameaça à vida;
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização;
- Deficiência ou incapacidade persistente ou significativa;
- Anomalia congênita;
- Efeito clinicamente importante.

O termo “ameaça à vida” refere-se à reação que significa para o paciente risco de morte no momento de sua ocorrência, não se referindo à reação que poderia ter causado a morte se ocorresse com maior intensidade.

O termo “efeito clinicamente importante” é adequado a uma reação perigosa ou que necessite de intervenção para prevenir os outros desfechos descritos nesta definição.

#### IV.6.1.4 Reações esperadas ou inesperadas

- Inesperada: reação adversa ainda não descrita na literatura ou, ainda que descrita, possua natureza, intensidade, frequência ou desfecho em desacordo com aquelas já descritas em relação àquele medicamento.
- Esperada: reação anteriormente descrita na literatura sobre o medicamento.

#### IV.6.1.5 Classificação de resolução dos eventos

As reações identificadas foram acompanhadas até o término da gestação (gestantes) ou até os 6 meses de vida (crianças) e a classificação de resolução dos eventos foi definida como resolvido (resolução completa da reação), persistente (persistindo até o final da gestação ou até os 6 meses de vida, com a mesma intensidade) ou presentes até o momento do óbito. Para o cálculo da duração dos eventos a data do parto foi considerada como data de término das reações classificadas como persistentes.

#### IV.6.2 Eventos indesejáveis da gestação

Foram considerados eventos indesejáveis da gravidez:

- Óbito fetal, definido como morte do produto da concepção, antes da expulsão ou da extração completa do corpo materno, independentemente da duração da gravidez; indica o óbito o fato de, depois da separação, o feto não respirar nem dar nenhum outro sinal de vida, como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária (Rezende e Montenegro, 2003).
- Abortamento, definido como expulsão ou extração do concepto com peso inferior a 500 gramas (Rezende e Montenegro, 2003).
- Parto prematuro, definido como parto antes de 37 semanas completas de gestação, estimadas pelo exame do recém-nascido pelo método de Capurro (Rezende e Montenegro, 2003).
- Baixo peso ao nascimento, definido como peso ao nascer menor que 2500 gramas (Rezende e Montenegro, 2003).
- Crianças com malformações congênitas.

Também foi considerado evento indesejável da gestação qualquer complicação obstétrica ocorrida no curso da gravidez ou no parto.

#### IV.6.3 Nome e tipos de RAM

Após o levantamento dos dados do estudo e análise das RAM identificadas, estas foram agrupadas nos seguintes tipos, tanto para as gestantes quanto para as crianças:

- Hematológicas, incluindo anemia, neutropenia e plaquetopenia.
- Hepáticas, incluindo aumento de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e/ou de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), icterícia e hepatite.
- Cutâneas, incluindo prurido e exantema.

- Gastrintestinal, incluindo náuseas, vômitos, diarréia, cólicas e obstipação.
- Constitucionais, incluindo astenia.

As definições utilizadas para classificação de cada tipo de RAM foram:

- Anemia: valores de hemoglobina menores ou iguais a 8,5 g/dL (gestantes), ou abaixo de 10 g/dL (crianças com 57 dias ou mais de vida), ou abaixo de 8,5 g/dL (crianças com 36 a 56 dias de vida), ou abaixo de 9,5 g/dL (crianças com 22 a 35 dias de vida) ou abaixo de 12g/dL (crianças com 1 a 21 dias de vida).
- Neutropenia: contagem de neutrófilos abaixo de 1000 células/mm<sup>3</sup> (gestantes e crianças com 7 dias ou mais de vida) ou abaixo de 1250 células/mm<sup>3</sup> (crianças com menos de 7 dias de vida).
- Plaquetopenia: contagem de plaquetas abaixo de 125.000 /mm<sup>3</sup> (qualquer faixa etária).
- Aumento de transaminases (TGO e TGP): aumento nas dosagens séricas de TGO ou de TGP igual ou maior que 1,25 vezes o limite superior de normalidade, não associado a sintomas ou sinais clínicos, sem alteração na dosagem de bilirrubinas.
- Icterícia: icterícia diagnosticada clinicamente com alteração de bilirrubinas (qualquer valor maior que o limite superior de normalidade), sem alteração das dosagens séricas de transaminases.
- Hepatite: aumento nas dosagens séricas de TGO ou de TGP igual ou maior que 1,25 vezes o limite superior de normalidade, associado a presença de icterícia e alteração de bilirrubinas acima de 1,1 vezes o limite superior de normalidade. A classificação da intensidade da hepatite foi feita considerando-se o grau mais alto das alterações consideradas (dosagem de TGO, TGP e bilirrubinas totais).
- Prurido: relato da paciente de prurido generalizado, sem lesões cutâneas (evento registrado apenas para gestantes).

- Exantema: lesões cutâneas maculares, máculo-papulares, morbiliformes ou em alvo, localizadas ou difusas, com ou sem prurido associado.
- Náuseas: relato de sensação de náusea (evento registrado apenas para gestante).
- Vômitos: relato de vômitos pela gestante ou pelos cuidadores das crianças.
- Diarréia: fezes mal-formadas ou aumento do número de evacuações diárias (gestantes) ou fezes líquidas (crianças até os 6 meses de vida)
- Cólicas: dor abdominal tipo cólica relatada pela paciente (evento registrado apenas para gestantes).
- Obstipação: diminuição do número de evacuações diárias em relação ao hábito intestinal usual (gestantes), fezes endurecidas (crianças).
- Astenia: sensação definida pela paciente (evento registrado apenas para gestante)

#### IV.6.4 Idade

A idade das gestantes foi calculada no momento do parto, de acordo com a data de nascimento registrada no prontuário médico. Nos dois centros participantes da pesquisa a data de nascimento é registrada de acordo com informações verbais dadas pelos pacientes. A idade da criança foi calculada de acordo com a data de nascimento registrada no prontuário, informada verbalmente pela mãe na primeira consulta médica nos centros participantes do estudo.

#### IV.6.5 Raça

A raça das gestantes utilizada neste estudo foi a auto-referida, anotada no prontuário médico, de acordo com os procedimentos padronizados nos dois centros participantes. A raça das crianças foi referida pelas mães.

#### IV.7 Análise dos dados coletados

- Medida de associação:

Neste estudo foi escolhido estimar a razão de riscos através da regressão de Poisson. A medida de associação estimada pela regressão de Poisson (razão de risco - RR) é similar à obtida pela regressão logística (razão de chance - OR), quando o desfecho em análise é raro (Barros e Hirakata, 2003; McNutt *et al.*, 2003). A razão de chances difere substancialmente da razão de riscos quando a incidência do desfecho de interesse é muito prevalente na população estudada e então, conseqüentemente, não pode ser mais interpretada como razão de riscos. Isto é, quanto mais freqüente a observação de um dado desfecho considerado, mais a razão de chances irá superestimar a razão de riscos (Symons e Moore, 2002). Nesse sentido, Greenland (1987), por exemplo, pontua que a razão de chances somente possui relevância na medida em que estima diferenças de incidência ou razão de risco.

- Análise Estatística:

Análise descritiva de dados foi utilizada para caracterizar a população do estudo. Os dados foram analisados através de tabulações simples (freqüências e porcentagens) para as variáveis nominais, bem como média e erro-padrão (EP), mediana e intervalo interquartilico (IQR), para a descrição das variáveis contínuas.

Taxas de incidência - número total de eventos para RAM, dividido pela soma dos tempos de contribuição de cada gestante ou criança incluídas no estudo (pessoas-tempo) - foram calculadas para ocorrência de RAM em geral e por categorias de classificação definidas, por serem importantes medidas para avaliar as velocidades de ocorrência dos eventos definidos, tanto para as gestantes, quanto para as crianças.

Para comparação de proporções observadas a partir de variáveis categóricas, utilizou-se o teste  $\chi^2$  de Pearson, porém quando a contagem obtida dentro de caselas foi menor que 5, ao invés do Teste  $\chi^2$  de Pearson, foi utilizado o teste

exato de Fisher (Patefeld, 1981; Mehta e Patel, 1986; Clarkson *et al.*, 1993; Everitt, 2003).

Para valores observados pelo uso de variáveis contínuas, foram empregados análise de variância e teste de Kruskal-Wallis, para comparação entre grupos. A análise de variância e o teste de Kruskal-Wallis são generalizações do Teste t e do Teste de Mann-Whitney, respectivamente.

- Modelos Univariado e multivariado

A variável desfecho foi a presença ou ausência de cada tipo de RAM. Os tipos de RAM com baixa frequência não foram analisados através de modelos, mas apenas descritos. As variáveis com significância estatística de até 20% (p-valor  $\leq 0,20$ ), nos modelos univariados, foram selecionadas para inclusão no modelo multivariado.

No modelo multivariado, todas as variáveis selecionadas a partir dos modelos univariados foram incluídas uma a uma e, no modelo final, permaneceram as variáveis estatisticamente significativas em 5% (p-valor  $\leq 0,05$ ), algumas com significância limítrofe (p-valor  $\leq 0,10$ ), bem como outras que apresentaram efeito considerado importante (acima de 30% para proteção ou risco).

O modelo de Poisson pressupõe que a média é igual a variância, para a validade do modelo. Esse pressuposto pode ser verificado ao final da modelagem, testando-se a hipótese que há presença de sobredispersão (variância  $>$  média). A hipótese nula é que média e variância são iguais e assim se p-valor  $> 0,05$  considera-se que não há sobredispersão, não sendo violado o pressuposto necessário para utilização do modelo.

Os programas utilizados para a análise estatística foram o R 2.4.1 para a análise univariada e Stata 8 para os modelos de regressão de Poisson.

#### **IV.8 Aspectos Éticos**

O protocolo de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC-FIOCRUZ).

## **V. RESULTADOS – GESTANTES COM HIV/AIDS**

### **V.1 População do estudo**

Foram identificadas 214 gestantes com critérios para inclusão no estudo, que foram acompanhadas até o término da gravidez.

Trinta e seis das 214 gestantes analisadas engravidaram já fazendo uso de medicamentos anti-retrovirais como tratamento da infecção pelo HIV e 178 iniciaram o uso dos medicamentos após o diagnóstico da gravidez, para profilaxia da transmissão vertical do HIV. Estes dois grupos foram analisados separadamente, por apresentarem situações distintas em relação ao diagnóstico da infecção pelo HIV e ao momento da introdução dos medicamentos anti-retrovirais e a gestação sob análise.

Dentre as 36 gestantes que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral, 18 estavam usando Efavirenz. Foi realizada análise específica deste subgrupo de gestantes, devido ao potencial teratogênico do medicamento.

### **V.2 Mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral**

#### **V.2.1 Características basais**

As características basais das 36 mulheres que engravidaram em tratamento anti-retroviral estão descritas na tabela 1.

#### **V.2.2 Características relacionadas à gestação atual**

Todos os esquemas anti-retrovirais usados pelas mulheres durante a gestação foram compostos de dois ou mais inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN), a um inibidor de protease (IP), ou a ambos. Todas as 16 mulheres que usaram esquema anti-retroviral baseado em ITRNN durante a gestação receberam nevirapina (NVP). Das 19 mulheres que receberam esquema anti-retroviral contendo IP, 9 usaram lopinavir/r (LPV/r), 8 usaram nelfinavir (NFV) e uma usou saquinavir (SQV) associado a ritonavir



(RTV). Apenas uma das gestantes usou esquema anti-retroviral contendo IP e ITRNN simultaneamente (LPV/r e NVP).

O tempo de uso de medicamentos anti-retrovirais desde o primeiro esquema até o desfecho da gestação foi em média de 38,5 meses ( $EP \pm 6.4$ ), com mediana de 23,7 meses (IQR 6.4 – 66.4).

As características da gestação analisada durante o estudo das mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral estão descritas na tabela 2.

TABELA 1 – Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais, reprodutivas e categoria de exposição ao HIV das mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral (n = 36).

<b>Características</b>	<b>Freqüências (%) ou Média e Mediana</b>
<b>Local de acompanhamento</b>	
HGNI	15 (41,7)
HSE	21 (58,3)
<b>Idade (anos)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	30.8 (0,9)
Mediana (IQR)	30.7 (26,8 – 34,8)
<b>Raça</b>	
Branca	16 (44,4)
Não branca	20 (55,6)
<b>Número de gestações anteriores</b>	
0	8 (22,3)
1 – 2	16 (44,4)
$\geq 3$	12 (33,3)
<b>Número de filhos vivos*</b>	
0	14 (38,9)
1 – 2	13 (36,1)
> 3	9 (25,0)
<b>Categoria de Exposição ao HIV</b>	
Sexual	31 (88,1)
Uso de drogas endovenosas	0 (0,0)
Desconhecida	5 (11,9)
<b>Doença definidora de AIDS até o diagnóstico da gestação</b>	
Não	31 (86,1)
Sim	5 (13,9)
<b>Nadir de CD4 até o diagnóstico da gestação</b>	
< 200 céls/mm <sup>3</sup>	14 (30,9)
$\geq 200$ céls/mm <sup>3</sup>	22 (61,1)
<b>Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV até o diagnóstico da gestação (meses)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	41,6 (4,8)
Mediana (IQR)	36 (21,2 – 55,5)

\* Excluindo o produto da gestação atual

TABELA 2 – Características relacionadas à gestação atual das mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral (n = 36).

<b>Características</b>	<b>Frequências (%) ou Média e Mediana</b>
<b>Esquemas de tratamento ARV usados durante a gestação – n (%)</b>	
Baseado em ITRNN	16 (44,4)
Baseado em IP	19 (52,8)
Baseado em IP + ITRNN	1 (2,8)
<b>IG no início do PN, em semanas</b>	
Média ( $\pm$ EP)	15,7 (1,0)
<b>CD4 no início do PN (cél./mm<sup>3</sup>)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	364,7 (34,9)
Mediana (IQR)	351,5 (193,8 – 466,0)
<b>Maior CD4 apresentado na gestação (cél./mm<sup>3</sup>)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	451,3 (36,0)
Mediana (IQR)	446,0 (288,0 – 561,0)
<b>Menor CD4 apresentado na gestação (cél./mm<sup>3</sup>)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	342,9 (34,0)
Mediana (IQR)	338,0 (190,5 – 342,9)
<b>CV no início do PN (cópias/ml)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	11282,8 (7041,2)
Mediana (IQR)	400,0 (400,0 – 2900,0)
<b>CV maior que 1000 cópias/ml durante a gestação – n (%)</b>	
Sim	10 (28,6)
Não	25 (71,4)
<b>Via de Parto – n (%)</b>	
Vaginal	16 (44,4)
Cesariana	20 (55,6)
<b>Desfecho da gestação – n (%)</b>	
Parto a termo	30 (83,4)
Parto prematuro	4 (11,1)
Abortamento	2 (5,5)

Das 36 mulheres que engravidaram em uso de medicamentos anti-retrovirais 18 (50%) trocaram um dos componentes do esquema de tratamento devido à gestação. Estas 18 mulheres estavam em uso de Efavirenz (EFV) e a troca foi feita devido ao potencial teratogênico deste medicamento. Os novos anti-retrovirais prescritos foram LPV/r (3 casos), NVP (11 casos) ou NFV (4 casos). O tempo médio de uso dos novos anti-retrovirais foi de 29,8 semanas (EP  $\pm$  1,2). A idade gestacional média no momento da suspensão do EFV foi de 16 semanas (EP  $\pm$  0,8). Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de abortamento e de parto prematuro entre as mulheres que usaram e as que não usaram EFV no início da gestação (p = 0,825). Nenhuma destas mulheres teve complicações obstétricas, filhos nascidos com baixo peso ou com malformações congênitas diagnosticadas no momento do nascimento.

Seis gestantes trocaram o esquema anti-retroviral no curso da gestação, todas devido a falha virológica. Destas, três estavam em uso de esquema baseado em nevirapina (trocado por nelfinavir nos 3 casos) e três em uso de nelfinavir, que foi trocado por Lopinavir/r. O tempo médio de uso dos novos anti-retrovirais foi de 4,2 semanas (EP  $\pm$  0,4).

#### V.2.3. Eventos médicos durante a gestação

Vinte e seis mulheres (77,8%) não apresentaram nenhuma intercorrência durante o pré-natal. Dez eventos médicos indesejáveis sem relação de causalidade com os medicamentos anti-retrovirais foram identificados em 10 das 36 gestantes, incluindo 4 casos de hipertensão arterial, 1 caso de infecção pelo vírus da hepatite C, 1 caso de sífilis, 1 caso de cardiopatia isquêmica, 1 caso de condiloma genital, 1 caso de pielonefrite e 1 episódio de convulsão numa paciente que tinha diagnóstico prévio de epilepsia.

#### V.2.4. Reações adversas a medicamentos

Nenhuma reação adversa a medicamentos ocorreu nestas 36 mulheres durante a gestação.

#### V.2.5. Eventos indesejáveis da gestação

A análise de complicações obstétricas mostrou apenas um caso de sofrimento fetal, atribuído a pré-eclâmpsia. Apenas uma criança nasceu com baixo peso (2420 gramas). Não houve nenhum caso de malformação congênita entre as crianças nascidas destas 36 mulheres.

Em relação a desfechos indesejáveis da gravidez, das 36 mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral, duas provocaram abortamento e 4 tiveram parto prematuro. Todas as gestantes que tiveram parto prematuro apresentavam nadir de CD4 acima de 200 células/mm<sup>3</sup>, duas usaram esquema anti-retroviral contendo nevirapina e duas esquema baseado em inibidores de protease. A frequência de parto prematuro foi a mesma em gestantes usando esquemas de tratamento baseados em inibidores da protease e em gestantes usando esquemas baseados em inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos ( $p = 1,000$ ).

A média de CD4 no início do acompanhamento pré-natal foi de 564 células/mm<sup>3</sup> (EP  $\pm$  49,1) nas mulheres que tiveram parto prematuro e de 339,8 células/mm<sup>3</sup> (EP + 31,4) nas que tiveram parto a termo e a mediana foi de 563 células/mm<sup>3</sup> (IQR 377,25 – 749,75) e de 291,5 células/mm<sup>3</sup> (IQR 188,5 – 291,5), respectivamente, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,226$  para média e 0,069 para mediana).

### **V.3 Gestantes recebendo anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV**

#### V.3.1. Características basais

As características basais das 178 mulheres que engravidaram sem uso de medicamentos anti-retrovirais estão descritas na tabela 3.

TABELA 3 – Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais, reprodutivas e categoria de exposição ao HIV das mulheres que iniciaram uso de medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gravidez (n = 178).

<b>Características</b>	<b>Frequências (%) ou Média e Mediana</b>
<b>Local de acompanhamento</b>	
HGNI	86 (48,3)
HSE	92 (51,7)
<b>Idade, em anos.</b>	
Média ( $\pm$ EP)	28,1 (0,5)
Mediana (IQR)	27,6 (23,3 – 31,9)
<b>Raça – n (%)</b>	
Branca	58 (32,5)
Não branca	113 (63,5)
Não determinada	7 (4,0)
<b>Número de gestações anteriores – n (%)</b>	
0	25 (14,1)
1 – 2	91 (51,1)
$\geq$ 3	62 (34,8)
<b>Número de filhos vivos* - n (%)</b>	
0	43 (24,1)
1 – 2	95 (53,4)
> 3	40 (22,5)
<b>Categoria de Exposição ao HIV – n (%)</b>	
Sexual	166 (93,8)
Uso de drogas endovenosas	2 (1,1)
Desconhecida	10 (5,1)
<b>Doença definidora de AIDS até o diagnóstico da gestação – n (%)</b>	
Não	177 (99,4)
Sim	1 (0,6)
<b>Nadir de CD4 até o diagnóstico da gestação – n (%)</b>	
< 200 céls/mm <sup>3</sup>	19 (10,7)
$\geq$ 200 céls/mm <sup>3</sup>	159 (89,3)
<b>Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, em meses.</b>	
Média ( $\pm$ EP)	14,4 (1,5)
Mediana (IQR)	7,3 (1,2 – 19,3)

\* Excluindo o produto da gestação atual

### V.3.2 Dados da gestação atual

Os esquemas de anti-retrovirais introduzidos como profilaxia incluíram apenas medicamentos da classe dos ITRN e combinação de dois medicamentos da classe dos ITRN com um outro medicamento das classes dos ITRNN ou dos IP. Duas gestantes receberam esquemas profiláticos compostos apenas por medicamentos da classe dos ITRN, uma deles usou monoterapia com zidovudina (AZT) e a outra associação de AZT, lamivudina (3TC) e abacavir (ABC). Todas as 73 gestantes que receberam esquemas profiláticos contendo anti-retrovirais da classe dos ITRNN usaram nevirapina (NVP). Os esquemas profiláticos baseados em IP foram compostos por nelfinavir (NFV) em 93 casos, lopinavir/r (LPV/r) em 8 casos e atazanavir (ATV) em 2 casos.

Onze (6,2%) destas 178 gestantes tiveram pelo menos um dos medicamentos do esquema profilático alterado durante a gestação, todas devido à toxicidade. Os medicamentos alterados estão detalhados no item V.3.6.

As características da gestação analisada durante o estudo das 178 mulheres que iniciaram profilaxia com medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gravidez estão descritas na tabela 4.

### V.3.3 Eventos médicos durante a gestação

Cento e sessenta e três gestantes (91,6%) não apresentaram nenhuma intercorrência clínica durante o pré-natal. Vinte eventos médicos indesejáveis não relacionados aos medicamentos anti-retrovirais, classificados como doenças ativas durante a gestação, ocorreram em 10 das 178 gestantes. Destes 20 eventos médicos indesejáveis, 3 eram casos de hipertensão arterial, 3 casos de herpes genital, 3 casos de sífilis, 2 casos de candidíase oral e 1 caso de cada uma das seguintes doenças: infecção de vias aéreas superiores, conjuntivite, diabetes gestacional, celulite de face, herpes zoster, pielonefrite, sinusite, vaginose bacteriana e escabiose.

TABELA 4 – Características relacionadas à gestação atual das gestantes que engravidaram sem uso de medicamentos anti-retrovirais (n = 178).

<b>Características</b>	<b>Frequências (%) ou Média e Mediana</b>
<b>Esquemas de profilaxia usados durante a gestação – n (%)</b>	
Baseado em ITRN	2 (1,1)
Baseado em ITRNN	73 (41,1)
Baseado em IP	103 (57,8)
<b>IG no início do PN, em semanas.</b>	
Média ( $\pm$ EP)	21,1 (0,6)
Mediana (IQR)	20,0 (14,0 – 28,0)
<b>CD4 no início do PN (cél./mm<sup>3</sup>)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	457,7 (17,6)
Mediana (IQR)	422,5 (297,8 – 569,8)
<b>Maior CD4 apresentado na gestação (cél./mm<sup>3</sup>) (n = 177)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	547,5 (19,6)
Mediana (IQR)	520,0 (379,0 – 681,0)
<b>Menor CD4 apresentado na gestação (cél./mm<sup>3</sup>) (n = 177)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	431,8 (15,8)
Mediana (IQR)	404,0 (292,0 – 551,0)
<b>CV no início do PN (cópias/ml) (n = 176)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	32600 (7910,8)
Mediana (IQR)	4950,0 (640,0 – 29000,0)
<b>CV maior que 1000 cópias/ml durante a gestação – n (%) (n = 156)</b>	
Sim	28 (17,9)
Não	128 (82,1)
<b>Tempo de uso de ARV na gestação, em semanas.</b>	
Média ( $\pm$ EP)	16,3 (0,7)
Mediana (IQR)	16,1 (10,0 – 22,0)
<b>Troca de ARV durante a gestação – n (%)</b>	
Sim	10 (5,6)
Não	168 (94,4)
<b>Via de Parto – n (%)</b>	
Vaginal	61 (34,3)
Cesariana	117 (65,7)
<b>Desfecho da gestação – n (%)</b>	
Parto a termo	163 (91,5)
Parto prematuro	14 (7,8)
Abortamento	1 (0,7)



#### V.3.4 Eventos indesejáveis da gestação

Seis mulheres apresentaram complicações obstétricas durante a gestação e o parto (3.6%), incluindo 3 casos de amniorrexe prematura, 1 caso de asfixia perinatal e atonia uterina que evoluiu para histerectomia, 1 caso de parada de progressão de trabalho de parto e 1 caso de descolamento de placenta. Apenas uma criança nasceu com baixo peso (2120 gramas).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências de parto prematuro em gestantes usando esquemas de tratamento baseados em inibidores da protease e baseados em inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos. A contagem média de células CD4 no início do pré-natal foi maior nas gestantes que tiveram parto a termo que nas que tiveram parto prematuro, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0.123$  para a média e  $0.604$  para a mediana). Não houve diferença significativa ao testar diferença entre as proporções de mulheres que tiveram parto prematuro e à termo, considerando-se o nadir de CD4 (ver tabela 5).

Duas (1.1%) das 178 mulheres que receberam medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gestação tiveram filhos com malformações congênitas diagnosticadas no momento do parto. As duas crianças nasceram com hemangioma, uma em face e outra no tórax. Nenhum dos casos de malformação congênita foi atribuído pelos médicos assistentes ao uso de medicamentos anti-retrovirais.

#### V.3.5 Incidência de RAM

Trinta e seis (20.2%) das 178 gestantes analisadas apresentaram 48 eventos classificados como reação adversa a medicamentos no período estudado. A frequência global de RAM foi de 27% (48 / 178). Vinte e seis gestantes apresentaram uma RAM, oito apresentaram duas RAM e duas apresentaram três RAM.

As reações foram agrupadas em hematológicas (anemia, neutropenia e plaquetopenia), gastrintestinais (cólicas, diarreia, náuseas e vômitos),

hepáticas (hepatite), cutâneas (prurido e exantema) e constitucionais (astenia). A frequência e a incidência das reações estão descritas na tabela 6.

#### V.3.6 Descrição das RAM

A descrição das RAM em relação a intensidade, relação de causalidade com os medicamentos anti-retrovirais, evolução, duração e ação tomada com o esquema profilático está detalhada na tabela 7.

TABELA 5 – Frequência de partos prematuros nas mulheres que engravidaram sem uso de medicamentos anti-retrovirais, de acordo com esquema ARV usado na gestação e com o valor de CD4 (n = 178).

Variáveis	Parto prematuro		p-valor
	Sim (n = 14)	Não (n = 164)	
<b>Esquema ARV – n (%)</b>			
Baseado em ITRNN	5 (6,8)	68 (93,2)	0.8137
Baseado em IP	9 (8,8)	94 (91,2)	
Baseado ITRN	0 (0,0)	2 (100,0)	
<b>CD4 (células/mm<sup>3</sup>) no início do PN</b>			
Média (± EP)	398,2 (9,9)	462,2 (18,1)	0.123
Mediana (IQR)	415,0 (389,0 – 465,0)	422,0 (296,5 – 575,5)	0.604
<b>Nadir de CD4 – n (%)</b>			
< 200	1 (1,0)	17 (94,4)	1.000
≥ 200	13 (13,0)	146 (91,8)	

TABELA 6 – Frequência e incidência de RAM em gestantes que receberam medicamentos anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV (n = 178).

Tipo de RAM	Eventos (%) (n = 48)	Incidência (1000 pessoas / mês)
<b>Hematológica</b>	<b>4 (2,2)</b>	<b>5,9</b>
Anemia	4 (2,2)	5,9
Neutropenia	0 (0,0)	0,0
Plaquetopenia	0 (0,0)	0,0
<b>Gastrintestinal</b>	<b>29 (16,3)</b>	<b>42,8</b>
Cólicas	1 (0,6)	1,5
Diarréia	17 (9,5)	25,1
Náuseas	5 (2,8)	7,4
Vômitos	6 (3,4)	8,9
<b>Hepática</b>	<b>3 (1,7)</b>	<b>4,4</b>
Hepatite	3 (1,7)	4,4
<b>Constitucional</b>	<b>1 (0,6)</b>	<b>1,5</b>
Astenia	1 (0,6)	1,5
<b>Cutânea</b>	<b>11 (6,2)</b>	<b>16,2</b>
Prurido	3 (1,7)	4,4
Exantema	8 (4,5)	11,8
<b>Total</b>	<b>48 (27,0)</b>	<b>70,8</b>

TABELA 7 – Descrição das RAM apresentadas pelas mulheres que usaram medicamentos anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV.

<b>Variáveis</b>	<b>Hematológica (n = 4)</b>	<b>Gastrointestinal (n = 29)</b>	<b>Hepática (n = 3)</b>	<b>Cutânea (n = 11)</b>
<b>Intensidade</b>				
Leve	2 (50,0)	26 (89,6)	2 (66,7)	4 (36,4)
Moderada	2 (50,0)	2 (6,9)	1 (33,3)	5 (45,5)
Intensa	0 (0,0)	1 (3,5)	0 (0,0)	2 (18,2)
<b>Causalidade</b>				
Definida	1 (25,0)	18 (62,1)	1 (33,3)	5 (45,5)
Provável	3 (75,0)	6 (20,7)	2 (66,7)	6 (54,5)
Possível	0 (0,0)	5 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Evento Grave</b>				
Sim	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Não	3 (75,0)	29 (100,0)	3 (100,0)	11 (100,0)
<b>Suspensão do medicamento</b>				
Sim	1 (25,0)	2 (6,9)	1 (33,3)	7 (63,6)
Não	3 (75,0)	27 (93,1)	2 (66,7)	4 (36,4)
<b>Classificação de fim</b>				
Resolvido	1 (25,0)	13 (44,8)	1 (33,3)	11 (100,0)
Persistente	3 (75,0)	16 (55,2)	2 (66,7)	0 (0,0)
<b>Esquema de tratamento</b>				
Baseado em ITRNN	2 (50,0)	1 (3,5)	2 (66,7)	10 (90,9)
Baseado em IP	2 (50,0)	28 (96,5)	1 (33,3)	1 (9,1)
<b>Tempo para aparecimento (semanas)</b>				
Média (EP)	2,2 (0,7)	0,5 (0,1)	0,7 (0,1)	0,7 (0,2)
Mediana (IQR)	2,1 (1,1-3,2)	0,3 (0,0-0,7)	0,6 (0,6-0,8)	0,5 (0,3-0,8)
<b>Duração*, em semanas</b>				
Média (EP)	2,3 (1,3)	2,4 (0,2)	4,1 (1,7)	0,5 (0,1)
Mediana (IQR)	1,3 (0,7-2,9)	2,1 (1,4-3,6)	5,4 (3,1-5,7)	0,6 (0,2-0,7)

O uso de esquemas anti-retrovirais contendo ITRNN (nevirapina, em todos os casos) foi mais freqüente nas gestantes que tiveram RAM hepática e RAM cutânea e o uso de esquemas contendo IP foi mais freqüente nas gestantes que apresentaram RAM gastrointestinal (96,5% delas usavam IP).

O critério de gravidade para um dos episódios de anemia foi hospitalização para transfusão sanguínea.

A astenia foi de intensidade moderada, causalidade possível, não grave, persistiu até a data do parto, ocorreu em uma gestante que fazia uso de esquema profilático baseado em IP uma semana após o início do uso dos medicamentos.

Nenhuma RAM de intensidade potencialmente fatal foi relatada.

Em 11 casos houve interrupção permanente do uso de pelo menos um medicamento do esquema anti-retroviral profilático devido à ocorrência de RAM. Houve 1 caso de interrupção do uso de AZT devido a anemia de intensidade moderada, 2 casos de interrupção do nelfinavir devido a diarreia (um caso de intensidade moderada e outro intenso) e 8 casos de interrupção de nevirapina, um devido a hepatite de intensidade moderada 7 devido a exantema (5 casos de intensidade moderada e 2 intensos). Após a interrupção o AZT foi substituído por estavudina, o nelfinavir foi substituído por nevirapina nos 2 casos e a nevirapina foi substituída por nelfinavir nos 8 casos.

### V.3.7 Características das gestantes que apresentaram RAM

A freqüência de cada uma das co-variáveis nas gestantes que apresentaram ncada tipo de RAM está descrita na tabela 8.

TABELA 8 - Características sócio-demográficas, clínico-laboratoriais, reprodutivas e categoria de exposição ao HIV das 178 gestantes que iniciaram medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gravidez, considerando-se o tipo de RAM apresentada.

Variáveis	Hematológica n = 4 (%)	Hepática n = 3 (%)	Cutânea n = 11 (%)	Gastrintestinal n = 24 (%)
<b>Raça</b>				
Branca	2 (50,0)	1 (33,3)	3 (27,3)	6 (25,0)
Não branca	2 (50,0)	2 (66,7)	7 (63,6)	17 (70,8)
Indeterminada	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (4,2)
<b>Idade, em anos</b>				
Média (+ EP)	31,5 (0,5)	28,6 (0,2)	29,3 (0,5)	29 (0,5)
Mediana (IQR)	29,0(27,0 – 33,5)	27,8 (27,4 – 29,4)	30,5 (24,0 – 31,6)	28,0(22,0 – 31,5)
<b>Número de gestações anteriores</b>				
0	2 (50,0)	1 (33,3)	1 (9,1)	2 (8,3)
1-2	0 (0,0)	2 (66,7)	6 (54,5)	10 (41,7)
≥ 3	2 (50,0)	0 (0,0)	4 (36,4)	12 (50,0)
<b>Número de filhos vivos*</b>				
0	2 (50)	1 (33,3)	3 (27,2)	3 (12,5)
1-2	0 (0)	2 (66,7)	5 (45,6)	14 (58,3)
≥ 3	2 (50)	0 (0,0)	3 (27,2)	7 (29,2)
<b>Categoria de exposição ao HIV</b>				
Sexual	4 (100,0)	3 (100,0)	11 (100,0)	21 (87,5)
Drogas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Desconhecida	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (12,5)
<b>Tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV, em semanas</b>				
Média (± EP)	66 (6,8)	221,6 (1,4)	73,7 (9,9)	48,4 (3,7)
Mediana (IQR)	31(17,8 – 79,3)	229,7 (214,9 – 232,4)	8,0 (6,9 – 48,2)	36,1 (19,9 – 57,9)
<b>Evento definidor de AIDS até o diagnóstico da gestação</b>				
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Não	4 (100,0)	3 (100,0)	11 (100,0)	24 (100,0)
<b>Nadir de CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup> até o diagnóstico da gestação</b>				
Sim	1 (25,0)	1 (33,3)	2 (18,2)	2 (8,3)
Não	3 (75,0)	2 (66,7)	9 (81,8)	22 (91,7)
<b>Idade gestacional no início do PN, em semanas.</b>				
Média (± EP)	17,5 (0,7)	11,7 (0,3)	15,1 (0,3)	24,7 (0,5)
Mediana (IQR)	17,5(11,5 – 24,5)	12,0(9,5 – 14,0)	14,0 (12,0 – 18,0)	25,5(19,0 – 30,0)
<b>CD4 (células/mm<sup>3</sup>) no início do PN</b>				
Média (± EP)	300,5 (6,3)	421,3 (16,0)	390,7 (14,3)	540,2 (21,7)
Mediana (IQR)	280,5(251,5 – 329,5)	393(308 - 520,5)	393(256,5–555,0)	487,5 (299,3–93,8)

Tabela 8: continua na próxima página

Tabela 8: continuação

Variáveis	Hematológica n = 4 (%)	Hepática n = 3 (%)	Cutânea n = 11 (%)	Gaстрintestinal n = 24 (%)
<b>Carga viral no início da gestação (cópias/ml)</b>				
Média ( $\pm$ EP)	2052,0 (657,5)	5987,6 (241,4)	1835,1 (47,4)	3437,4 (995,1)
Mediana (IQR)	835,1 (271,4)	2052,0 (2332,6)	5987,6 (1678,3)	3437,4 (1911,4)
<b>Maior CD4 apresentado na gestação (células/mm<sup>3</sup>)</b>				
Média ( $\pm$ EP)	292,3 (8,2)	400,0 (18,4)	407,0 (14,7)	561,0 (21,3)
Mediana (IQR)	296(235,5 -352,8)	393(276,0 – 520,5)	393(275,0–576,0)	559(361,0–693,8)
<b>Menor CD4 apresentado na gestação (células/mm<sup>3</sup>)</b>				
Média ( $\pm$ EP)	266,3 (9,8)	375,7 (21,2)	390,7 (14,3)	463,0 (17,7)
Mediana (IQR)	295,5(217,3–4,5)	393 (239,5–520,5)	393(256,5–555,0)	435(313,5– 78.8)
<b>Carga viral &gt; 1000 cópias/ml na gestação, após início da profilaxia</b>				
Sim	0 (0,0)	1 (50,0)	3 (42,9)	4 (18,2)
Não	4 (100,0)	1 (50,0)	4 (57,1)	18 (81,8)
<b>Doenças ativas durante a gestação</b>				
Nenhuma	3 (75,0)	2 (66,7)	10 (90,9)	19 (79,2)
Alguma	1 (25,0)	1 (33,3)	1 (9,1)	5 (20,8)
<b>Esquema de profilaxia usado durante a gestação</b>				
Baseado em ITRNN	2 (50,0)	2 (66,7)	10 (90,9)	2 (8,3)
Baseado em IP	2 (50,0)	1 (33,3)	1 (9,1)	22 (91,7)
Apenas ITRN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Tempo de uso de ARV na gestação, em semanas.</b>				
Média ( $\pm$ EP)	19,7 (0,6)	26,1 (0,3)	18,5 (0,5)	12,1 (0,5)
Mediana (IQR)	19,6(14,6-26,5)	25,1(24,3-27,64)	22,0(18,8-23,57)	11,7(8,7-18,71)
<b>Via de parto</b>				
Cesariana	4 (100,0)	1 (33,3)	10 (90,9)	16 (66,7)
Vaginal	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (9,1)	8 (33,3)
<b>Desfecho da gestação</b>				
Abortamento	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)
Óbito fetal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parto prematuro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)
Parto a termo	4 (100,0)	3 (100,0)	10 (90,9)	23 (95,8)
<b>Complicação obstétrica</b>				
Nenhuma	4 (100,0)	3 (100,0)	10 (90,9)	23 (95,8)
Alguma	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (4,2)

\* Excluindo o produto da gestação atual

Os 4 casos de reação hematológica foram anemia. Comparando-se as gestantes que apresentaram anemia com as que não apresentaram este tipo de RAM observou-se que as primeiras tiveram com mais frequência maior número de gestações anteriores, contagem de CD4 mais baixa no início do pré-natal e alcançaram valores mais baixos de CD4 durante a gestação.

A comparação entre as 24 gestantes que tiveram os 29 episódios de RAM gastrointestinal com as que não apresentaram este tipo de reação mostrou que as primeiras tiveram com maior frequência diagnóstico de doenças ativas durante a gestação (valor  $p = 0,034$ ), uso de esquemas profiláticos baseados em IP (valor  $p = 0,016$ ) e maior idade gestacional no início do pré-natal (valor  $p = 0,014$ ).

Análise univariada e multivariada não foram realizadas para os tipos de RAM apresentados pelas gestantes, devido ao pequeno número de eventos de cada reação.



## VI. RESULTADOS - CRIANÇAS EXPOSTAS VERTICALMENTE AO HIV

### VI.1 População do estudo

Foram incluídas no estudo 339 crianças que receberam quimioprofilaxia da transmissão vertical do HIV com medicamentos anti-retrovirais nas primeiras semanas de vida. O tempo médio de acompanhamento das 339 crianças no estudo foi de 6,7 meses (EP  $\pm$  0.1).

As características basais das 339 crianças incluídas estão descritas na tabela 9.

Os esquemas profiláticos usados pelas crianças incluídas no estudo foram:

- Monoterapia com AZT na dose de 2mg por Kg de peso ao nascimento por dose de 6 em 6 horas durante 6 semanas, em 252 crianças;
- AZT 12mg de 12 em 12 horas + nevirapina 12 mg por dose (1 dose ao nascimento, 1 dose 48 horas após a primeira e 1 dose 96 horas após a segunda), em 43 crianças;
- AZT 12mg de 12 em 12 horas + 3TC 6 mg de 12 em 12 horas por 14 dias + Nelfinavir 200mg 12/12 horas por 14 dias, em 20 crianças nascidas com mais de 3 Kg de peso;
- AZT 12mg de 12 em 12 horas + 3TC 6 mg de 12 em 12 horas por 14 dias + Nelfinavir 150 mg 12/12 horas por 14 dias, em 24 crianças nascidas com peso menor ou igual a 3 Kg.

Nos centros participantes do estudo é rotina a introdução de sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) como profilaxia de pneumocistose em crianças expostas ao HIV a partir de 6 semanas de vida até o diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV, assim como prescrição de polivitamínicos e de sulfato ferroso para complementação da dieta das crianças em acompanhamento.

TABELA 9 – Características sócio-demográficas, peso ao nascer e da exposição à medicamentos das 339 crianças incluídas no estudo.

<b>Características</b>	<b>Frequências (%) ou Média e Mediana</b>
<b>Raça – n (%)</b>	
Branca	202 (59,6)
Não branca	136 (40,1)
Não referida	1 (0,3)
<b>Sexo – n (%)</b>	
Masculino	162 (47,6)
Feminino	177 (52,4)
<b>Esquema profilático utilizado – n (%)</b>	
AZT	252 (74,3)
AZT + NVP	43 (12,7)
AZT + 3TC + NFV	44 (13,0)
<b>Tempo de uso de AZT no esquema profilático, em semanas.</b>	
Média (EP)	6,0 ( $\pm$ 0,1)
Mediana (IQR)	6,0 (5,9 – 6,3)
<b>Uso de SMX-TMP durante o período de acompanhamento – n (%)</b>	
Não	10 (2,9)
Sim	329 (97,1)
<b>Idade de início do SMX-TMP (semanas) (n = 329)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	6,3 (0,2)
<b>Uso de polivitamínicos durante o período de acompanhamento – n (%)</b>	
Não	9 (2,7)
Sim	330 (97,3)
<b>Idade de início de polivitamínicos (semanas)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	6,9 (0,4)
<b>Uso de sulfato ferroso durante o período de acompanhamento</b>	
Não	15 (4,5)
Sim	324 (95,5)
<b>Idade de início de sulfato ferroso (semanas)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	6,4 (0,1)
<b>Peso ao nascer (gramas)</b>	
Média ( $\pm$ EP)	3093,0 (22,1)
Mediana (IQR)	3000,0 (2775,0 - 3400,0)

## **VI.2 Comparação entre as crianças que tiveram e não tiveram exposição intra-uterina a ARV**

Cento e cinquenta das 339 crianças incluídas no estudo (44.2%) tiveram também exposição a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina, por um tempo médio de 13.3 semanas (EP  $\pm$ 0.4). A exposição intra-uterina destas 150 crianças foi a dois medicamentos anti-retrovirais da classe dos ITRN, sendo um deles o AZT em 100% dos casos e o outro a lamivudina em 97% dos casos. Sessenta e nove (46%) das crianças foram expostas a nevirapina e 81 (54%) a anti-retrovirais da classe dos IP, observando-se uso de nelfinavir por 74 mães e lopinavir/r por sete.

A distribuição das covariáveis estudadas foi avaliada entre estes dois grupos de crianças e os resultados estão descritos na tabela 10.

As crianças que não tiveram exposição intra-uterina a ARV usaram com maior frequência esquemas profiláticos contendo dois ou três ARV ( $p < 0.000$ ) e tiveram peso médio ao nascer maior comparadas às crianças expostas aos ARV durante a gravidez ( $p = 0,019$ ). A frequência de reações hematológicas, de anemia e de reações hepáticas foi significativamente maior nas crianças que não tiveram exposição intra-uterina a anti-retrovirais ( $p < 0,000$ ,  $p < 0,000$ ,  $p = 0,002$  e  $p = 0,001$ , respectivamente). Observou-se ainda que a proporção de crianças infectadas pelo HIV foi significativamente maior nos filhos de mães que não usaram medicamentos anti-retrovirais durante a gestação ( $p = 0,002$ ).

A taxa de transmissão da infecção pelo HIV foi de 7,4% (14/188) entre as crianças que não tiveram exposição intra-uterina a medicamentos ARV e de 0,7% (1/150) entre as que tiveram.

TABELA 10 – Comparação entre as freqüências das covariáveis analisadas, considerando-se a ocorrência e a não ocorrência de exposição intra-uterina a medicamentos anti-retrovirais.

Variáveis	Exposição intra-uterina		Total (n = 339)	p-valor
	Sim (n = 150)	Não (n = 189)		
<b>Raça</b>				
Não branca	84 (56,0)	118 (62,5)	202 (59,6)	0,975
Branca	66 (44,0)	70 (37,0)	136 (40,1)	
Não referida	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	76 (50,7)	86 (45,2)	162 (47,6)	0,375
Feminino	74 (49,3)	103 (54,8)	177 (52,4)	
<b>Peso as nascer (gramas)</b>				
Média ( $\pm$ EP)	3038,2 (19,8)	3138,5 (23,5)	-	0,019
Mediana (IQR)	2980,0 (2768,0 – 3250,0)	3075,0 (2780,0 – 3451,3)	-	0,027
<b>Esquema profilático usado pela criança</b>				
AZT	150 (100,0)	102 (54,0)	252 (74,3)	0,000
AZT + NVP	0 (0,0)	43 (22,8)	43 (12,7)	
AZT + 3TC + NFV	0 (0,0)	44 (23,3)	44 (13,0)	
<b>Tipo de esquema profilático usado pela mãe durante a gestação</b>				
IP+ ITRNN	1 (0,7)	-	1 (0,7)	-
IP	79 (52,7)	-	79 (52,7)	
ITRNN	68 (45,3)	-	68 (45,3)	
Apenas ITRN	2 (1,3)	-	2 (1,3)	
<b>Tempo de exposição a ARV durante a vida intra-uterina (semanas)</b>				
Média ( $\pm$ EP)	13,2 (0,6)	-	-	-
Mediana (IQR)	12,0 (8,0 – 13,2)	-	-	
<b>Diagnóstico de infecção pelo HIV nas crianças</b>				
Positivo	1 (0,7)	14 (7,4)	15 (4,4)	0,002
Negativo	149 (99,3)	174 (92,1)	323 (95,3)	
Indeterminado	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	
<b>Uso de SMX-TMP durante o período de acompanhamento</b>				
Sim	149 (99,3)	180 (95,2)	329 (97,1)	
Não	1 (0,7)	9 (4,8)	10 (2,9)	0,047
<b>Uso de polivitamínicos durante o período de acompanhamento</b>				
Não	2 (1,3)	7 (3,7)	9 (2,7)	0,308
Sim	148 (98,7)	182 (96,3)	330 (97,3)	
<b>Uso de sulfato ferroso durante o período de acompanhamento</b>				
Não	3 (2,0)	12 (6,3)	15 (4,4)	0,064
Sim	147 (98,0)	177 (93,7)	324 (95,6)	
<b>Uso de outros medicamentos durante o período de acompanhamento</b>				
Nenhuma	109 (72,7)	134 (70,9)	243 (71,7)	0,812
Alguma	41 (27,3)	55 (29,1)	96 (28,3)	
<b>Outras condições patológicas apresentadas durante o período de acompanhamento</b>				
Nenhuma	101 (67,3)	131 (69,3)	232 (68,4)	0,786
Alguma	49 (32,7)	58 (30,7)	107 (31,6)	
<b>Malformações congênitas</b>				
Não	137 (91,3)	175 (92,6)	312 (92,0)	0,823
Sim	13 (8,7)	14 (7,4)	27 (7,0)	
<b>Ocorrência de qualquer tipo de RAM – n (%)</b>				
Sim	31 (20,7)	86 (45,5)	117 (34,5)	< 0,000
Não	119 (79,3)	103 (54,5)	222 (65,5)	

Tabela 10: continua na próxima página

Tabela 10: continuação

Variáveis	Exposição intra-uterina		Total (n = 339)	p-valor
	Sim (n = 150)	Não (n = 189)		
<b>Ocorrência de RAM hematológica – n (%)</b>				
Sim	25 (16,7)	73 (38,6)	98 (28,9)	< 0,000
Não	73 (83,3)	116 (61,4)	241 (71,1)	
<b>Ocorrência de anemia – n (%)</b>				
Sim	24 (16,0)	60 (31,7)	84 (24,8)	0,002
Não	60 (84,0)	129 (68,3)	255 (75,2)	
<b>Ocorrência de RAM hepática – n (%)</b>				
Sim	4 (2,7)	27 (14,3)	31 (9,1)	0,001
Não	146 (97,3)	162 (85,7)	308 (90,9)	
<b>Ocorrência de RAM cutânea – n (%)</b>				
Sim	1 (0,7)	4 (2,1)	5 (1,5)	0,388
Não	149 (99,3)	185 (97,2)	334 (98,5)	
<b>Ocorrência de RAM gastrointestinal – n (%)</b>				
Sim	9 (6,0)	11 (5,8)	20 (5,9)	0,871
Não	141 (94,0)	178 (94,2)	319 (94,1)	

### **VI.3 Malformações congênitas**

Vinte e sete (8%) das 339 crianças nasceram com malformações congênitas. As malformações identificadas no período de acompanhamento foram 9 casos de hemangioma (33,3%), 9 casos de mancha mongólica (33,3%), 4 casos de hérnia umbilical (14,7%) e 1 caso (3,7%) de cada uma das seguintes malformações: ânus imperfurado, comunicação inter-atrial, cegueira, hidrocele e polidactilia.

A frequência de malformações congênitas foi de 7,4% entre as crianças que foram expostas a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina e de 8,7% entre as não expostas. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,6907$ ).

### **VI.4 Outras condições patológicas diagnosticadas durante o período de acompanhamento**

Cento e sete (31,5%) das 339 crianças tiveram diagnóstico de alguma condição patológica (160 relatos) não relacionada a exposição ou ao uso de ARV durante o período de acompanhamento. Estes diagnósticos estão descritos na tabela 11.

### **VI.5 Reações adversas a medicamentos**

#### **VI.5.1 Incidência e Frequência de RAM**

Um total de 174 RAM foi identificado em cento e dezessete (34,5%) das 339 crianças analisadas. A frequência global de RAM foi 51,3% (174/339). Setenta e uma crianças tiveram 1 RAM, trinta e sete tiveram 2 RAM, sete tiveram 3 RAM e duas tiveram 4 RAM.

O tipo, a frequência e a incidência de cada uma das RAM encontradas estão descritos na tabela 12. A RAM hematológica mostrou-se a mais frequente, enquanto que as RAM cutâneas foram as menos frequentes.

TABELA 11 – Condições patológicas não relacionadas aos medicamentos anti-retrovirais apresentadas pelas crianças durante o período de acompanhamento (N = 339).

<b>Outras doenças</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Desnutrição</b>	<b>2</b>	<b>0,6</b>
<b>Doenças respiratórias</b>	<b>32</b>	<b>9,4</b>
Infecção de vias aéreas superiores	12	
Bronquiolite	10	
Bronquite	2	
Pneumonia	11	
<b>Doenças cutâneas</b>	<b>60</b>	<b>17,7</b>
Dermatite das fraldas	25	
Dermatite seborreica	4	
Dermatite atópica	5	
Impetigo	8	
Escabiose	15	
Varicela	3	
<b>Doenças gastrintestinais</b>	<b>29</b>	<b>8,5</b>
Monilíase oral	21	
Gastreenterite	5	
Refluxo gastro-esofágico	3	
<b>Sífilis congênita</b>	<b>21</b>	<b>6,2</b>
<b>Outras infecções bacterianas</b>	<b>16</b>	<b>4,7</b>
Otite	3	
Conjuntivite	1	
Amidalite	2	
Infecção urinária	3	
Sepsis	7	

TABELA 12 – Tipo, frequência e incidência das RAM encontradas nas crianças que receberam medicamentos antiretrovirais para a profilaxia da transmissão vertical do HIV (N = 339).

<b>Tipo de RAM</b>	<b>Eventos n</b>	<b>(%)</b>	<b>Incidência (1000 pessoas / semana)</b>
<b>Hematológica</b>	<b>118</b>	<b>(34,8)</b>	<b>57,5</b>
Anemia	84	(24,8)	40,9
Neutropenia	29	(8,6)	14,1
Plaquetopenia	5	(1,5)	2,4
<b>Hepática</b>	<b>31</b>	<b>(9,1)</b>	<b>15,1</b>
Aumento de enzimas hepáticas	21	(6,2)	10,2
Icterícia	8	(2,4)	3,99
Hepatite	2	(0,6)	0,9
<b>Cutânea</b>	<b>5</b>	<b>(1,5)</b>	<b>2,4</b>
Exantema	5	(1,5)	2,4
<b>Gastrointestinal</b>	<b>20</b>	<b>(5,9)</b>	<b>9,7</b>
Diarréia	4	(1,2)	1,9
Obstipação	8	(2,4)	3,9
Vômitos	8	(2,4)	3,9
<b>Total</b>	<b>174 (51,3%)</b>		<b>84,8</b>

Nenhuma criança teve mais que um episódio da mesma RAM. Vinte crianças apresentaram mais de um tipo de RAM hematológica (total de RAM hematológicas = 118, total de crianças com RAM hematológicas = 98). Para cálculo de frequência e de incidência, foi considerado número total de cada tipo de RAM pelo tempo de contribuição de cada criança incluída no estudo.

#### VI.5.2 Caracterização das RAM

A descrição das RAM em relação a intensidade, relação de causalidade com os medicamentos anti-retrovirais, evolução e tempo de duração está detalhada na tabela 13.

Nenhuma RAM de intensidade potencialmente fatal foi relatada.



TABELA 13 – Descrição das RAM apresentadas pelas crianças que usaram medicamentos anti-retrovirais como profilaxia da transmissão vertical do HIV.

<b>Variáveis</b>	<b>Hematológico (n = 118) n (%)</b>	<b>Hepático (n = 31) n (%)</b>	<b>Cutânea (n = 5) n (%)</b>	<b>Gastrintestinal (n = 20) n (%)</b>
<b>Intensidade</b>				
Leve	72 (61,0)	26 (83,9)	5 (100,0)	15 (75,0)
Moderada	28 (23,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	5 (25,0)
Intensa	18 (15,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Causalidade</b>				
Definitiva	8 (6,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	20 (100,0)
Provável	76 (64,4)	15 (48,4)	1 (20,0)	0 (0,0)
Possível	34 (28,8)	15 (48,4)	4 (80,0)	0 (0,0)
<b>Grave</b>				
Sim	4 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Não	114 (96,6)	31 (100,0)	5 (100,0)	20 (100,0)
<b>Classificação de fim</b>				
Resolvido	93 (78,8)	24 (77,4)	5 (100,0)	20 (100,0)
Persistente	21 (17,8)	5 (16,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Presente até o óbito	3 (2,5)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perda de acompanhamento	1 (0,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Esquema profilático usado pela criança</b>				
AZT	60 (50,8)	16 (51,6)	3 (60,0)	13 (65,0)
AZT + NVP	27 (22,9)	8 (25,8)	1 (20,0)	4 (20,0)
AZT + 3TC + NFV	31 (26,3)	7 (22,6)	1 (20,0)	3 (15,0)
<b>Tempo entre início do esquema e diagnóstico da RAM (semanas)</b>				
Média (EP)	0,7 (0,04)	0,5 (0,1)	0,6 (0,2)	0,6 (0,1)
Mediana (IQR)	0,8 (0,3-1,1)	0,4 (0,1-0,7)	0,5 (0,3-1)	0,6 (0,2-0,9)
<b>Duração da RAM (semanas)</b>				
Média (EP)	3,6 (0,2)	2,5 (0,4)	0,2 (0,03)	1,4 (0,4)
Mediana (IQR)	3,1 (1,8-4,9)	2,3 (0,4-3,9)	0,2 (0,1-0,2)	0,8 (0,3-1,5)

### VI.5.3 Eventos adversos graves

Ocorreram quatro RAM graves em três das 339 crianças no período de observação, três episódios de anemia e um de neutropenia. Ou seja, uma das crianças teve anemia e neutropenia simultaneamente, ambas consideradas graves. Os critérios de gravidade para estes quatro eventos foram importância médica (os quatro) e hospitalização (um episódio de anemia). A criança foi hospitalizada para receber transfusão sanguínea.

Durante o período de acompanhamento, foram observados três óbitos dentre as 339 crianças. As causas destes óbitos foram sepsis (2 crianças) e pneumonia (1 criança), todas consideradas como não relacionadas ao uso dos medicamentos anti-retrovirais. Apenas uma das três crianças que evoluíram para óbito apresentou RAM (um episódio de anemia, neutropenia e plaquetopenia e um episódio de aumento de transaminases, todos de intensidade moderada) e as reações não foram resolvidas até o óbito, causado por pneumonia.

### VI.5.4 RAM que levaram à interrupção do esquema profilático

A interrupção do esquema profilático ocorreu em 3 crianças que desenvolveram RAM, tendo as três desenvolvido anemia intensa. As três crianças estavam em uso de esquema profilático apenas com AZT. O tempo médio de uso do AZT até a suspensão foi de 3,3 semanas (3 semanas em duas crianças e 4 semanas em uma criança). Este medicamento não foi re-introduzido.

### VI.5.5 Comparação entre as crianças que apresentaram e não apresentaram RAM

A tabela 14 mostra análise descritiva das covariáveis para as crianças que apresentaram RAM.

TABELA 14 – Ocorrência de cada tipo de RAM segundo covariáveis sócio-demográficas, de exposição aos ARVs (intra-útero e pela criança), exposição a outras medicações não ARVs, diagnóstico da infecção pelo HIV e outras patologias (N = 339).

<b>Variáveis</b>	<b>Hematológica n = 98 (%)</b>	<b>Anemia n = 84 (%)</b>	<b>Hepática N = 31 (%)</b>	<b>Cutânea n = 5 (%)</b>	<b>Gastrintestinal n = 20 (%)</b>
<b>Raça</b>					
Não branca	58 (59,2)	50 (59,5)	19 (61,3)	5 (100,0)	8 (40,0)
Branca	40 (40,8)	34 (40,5)	12 (38,7)	0 (0,0)	12 (60,0)
<b>Sexo</b>					
Masculino	50 (51,0)	41 (48,8)	13 (41,9)	3 (60,0)	6 (30,0)
Feminino	48 (49,0)	43 (51,2)	18 (58,1)	2 (40,0)	14 (70,0)
<b>Exposição intra-uterina a ARV</b>					
Não	73 (74,5)	24 (28,6)	27 (87,0)	4 (80,0)	11 (55,0)
Sim	25 (25,5)	60 (71,4)	4 (13,0)	1 (20,0)	9 (45,0)
<b>Classe de ARV usados na gestação</b>					
IP+ ITRNN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IP	16 (64,0)	16 (66,7)	2 (50,0)	1 (100,0)	7 (77,8)
ITRNN	9 (36,0)	8 (33,3)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
<b>Tempo de exposição a ARV durante a vida intra-uterina (semanas)</b>					
Média (+ EP)	14,2 (0,6)	13,7 (0,6)	18,0 (0,3)	12,0 (0,0)	12,4 (0,4)
1º Quartil	9,8	9,5	18,0		10,0
Mediana	12	12,0	20,0	-	12,0
3º Quartil	16,5	16,0	20,0		15,0
<b>Peso as nascer (gramas)</b>					
Média (+ EP)	3209,9 (24,1)	3231,0 (24,5)	3221,0 (27,5)	3555,0 (15,9)	3096,8 (30,0)
1º Quartil	2975,0	2973,8	2955,0	3600,0	2657,5
Mediana	3200,0	3200,0	3225,0	3675,0	3095,0
3º Quartil	3550,0	3567,5	3450,0	3720,0	3525,0
<b>Esquema profilático usado pela criança</b>					
AZT	52 (53,0)	48 (57,1)	16 (51,6)	3 (60,0)	13 (65,0)
AZT + NVP	23 (23,5)	19 (22,6)	8 (25,8)	1 (20,0)	4 (20,0)
AZT + 3TC + NFV	23 (23,5)	17 (20,3)	7 (22,6)	1 (20,0)	3 (15,0)
<b>Tempo de uso de AZT profilático pela criança (semanas)</b>					
Média (+ EP)	6,1 (0,1)	6,2 (0,1)	6,6 (0,2)	6,0 (0,0)	6,1 (0,0)
1º Quartil	5,9	5,9	6,0	6,0	5,9
Mediana	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
3º Quartil	6,1	6,1	6,4	6,1	6,2
<b>Diagnóstico de infecção pelo HIV nas crianças</b>					
Positivo	9 (9,2)	9 (10,7)	4 (12,9)	0 (0,0)	1 (5,0)
Negativo	89 (90,8)	75 (89,3)	27 (87,1)	5 (100)	19 (95,0)

Tabela 14: continua na próxima página

Tabela 14: continuação

<b>Variáveis</b>	<b>Hematológica</b> n = 98 (%)	<b>Anemia</b> n = 84 (%)	<b>Hepática</b> N = 31 (%)	<b>Cutânea</b> n = 5 (%)	<b>Gastrintestinal</b> n = 20 (%)
<b>Uso de Bactrim durante o período de acompanhamento</b>					
Não	4 (4,1)	3 (3,6)	2 (6,5)	0 (0,0)	1 (5,0)
Sim	94 (95,9)	81 (96,4)	29 (93,5)	5 (100,0)	19 (95,0)
<b>Uso de polivitamínicos durante o período de acompanhamento</b>					
Não	4 (4,1)	3 (3,6)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sim	94 (95,9)	81 (96,4)	30 (96,8)	5 (100,0)	20 (100,0)
<b>Uso de sulfato ferroso durante o período de acompanhamento</b>					
Não	4 (4,1)	2 (2,4)	1 (3,2)	1 (20,0)	1 (5,0)
Sim	94 (95,9)	82 (97,6)	30 (96,8)	4 (80,0)	19 (95,0)
<b>Uso outras medicações durante o período de acompanhamento</b>					
Nenhuma	59 (60,2)	48 (55,6)	17 (54,8)	4 (80,0)	14 (70,0)
Alguma	39 (39,8)	36 (43,4)	14 (45,2)	1 (20,0)	6 (30,0)
<b>Malformações congênitas</b>					
Não	92 (93,9)	79 (94,0)	29 (93,5)	4 (80,0)	19 (95,0)
Sim	6 (6,1)	5 (6,0)	2 (6,5)	1 (20,0)	1 (5,0)

O peso médio ao nascer foi mais alto nas cinco crianças que apresentaram RAM cutânea, porém para esse tipo de RAM não foi feita análise univariada, devido ao pequeno número de eventos.

A frequência das covariáveis analisadas foi semelhante nas crianças que apresentaram e nas que não apresentaram RAM gastrointestinal. Para este tipo de RAM só foi realizada descrição, devido ao pequeno número de eventos.

A Tabela 15 apresenta as estimativas das razões de riscos univariadas para as crianças que apresentaram os desfechos RAM hepática, hematológica e, especificamente, anemia. Observou-se que a única característica, relativa às crianças desta coorte, cuja direção do efeito mudou foi raça da criança, considerando como categoria de referência as crianças não brancas, porém nenhuma destas associações foi significativa. Para o desfecho RAM Hematológica o efeito foi de 1,2 (IC95% 0,8-1,6) e para anemia de 1,1 (IC95% 0,7-1,6), enquanto para RAM hepática foi de 0,7 (IC95% 0,4-1,5) caracterizando um risco menor, embora não importante, para as crianças que apresentaram hepatotoxicidade. A variável sexo da criança não foi significativa para nenhum tipo de RAM entre as crianças analisadas.

Em todas as associações estimadas entre as crianças com exposição intra-uterina a ARV, tendo como categoria de referência as crianças não expostas, os desfechos foram significativos, com maior efeito encontrado para RAM hepática, com uma razão de riscos de 0,2 (IC95% 0,1-0,5) e menor efeito para anemia, de 0,5 (IC95% 0,3-0,8), embora RAM hematológica tenha apresentado um efeito bem próximo de anemia, de 0,4 (IC95% 0,3-0,6).

Em relação à classe de medicamentos anti-retrovirais a que as crianças foram expostas durante a vida intra-uterina, as crianças que apresentaram o desfecho RAM hepática e que não foram expostas possuíram um risco muito maior, estimado em 5,6 (IC95% 1,4-23,3), quando comparadas à RAM hematológica com 2,0 (IC95% 1,2-3,2) e anemia com 1,6 (IC95% 1,0-2,6), tendo como categoria de referência exposição a inibidores de protease.

As estimativas para a razão de riscos da característica peso ao nascer entre as crianças com peso maior ou igual à mediana ( $\geq 3000\text{g}$ ), quando comparadas às com peso menor, foram bastante similares em todos os desfechos sendo a estimativa para RAM hepática de 2,0 (IC95% 1,0-4,1), RAM hematológica de 1,9 (IC95% 1,3-2,8) e anemia de 1,9 (IC95% 1,2-2,8).

O esquema profilático usado pelas crianças também foi importante para as crianças que receberam apenas zidovudina, se comparadas às crianças que receberam esquemas duplo e triplo. As razões de riscos estimadas foram de 0,3 (IC95% 0,2-0,7) para RAM hepática, 0,4 (IC95% 0,3-0,5) para RAM hematológica e 0,5 (IC95% 0,3-0,6) para anemia.

As crianças com diagnóstico de infecção pelo HIV tiveram um risco bastante pronunciado, de 3,3 (IC95% 1,3-8,3) para RAM hepática, 2,2 (IC95% 1,4-3,5) para RAM hematológica e 2,6 (IC95% 1,7-4,1) para anemia, quando comparadas às que foram diagnosticadas como não infectadas.

O uso concomitante de outras medicações pelas crianças, durante o período de acompanhamento, mostrou-se um preditor de risco para RAM hepática (RR = 2,2), RAM hematológica (RR = 1,7) e para anemia (RR = 1,9).

Ao considerar as crianças que apresentaram diagnóstico de outras condições patológicas, quando comparadas às que não apresentaram, observou-se que as estimativas de razões de riscos apresentaram diferenças de pouca magnitude, porém o tamanho do efeito variou de 2,1 (IC95% 1,5-3,0) para anemia a 1,8 (IC95% 1,3-2,5) para RAM hematológica, com RAM hepática apresentando um efeito estimado intermediário de 1,9 (IC95% 1,0-3,7). A variável “outras condições patológicas” pode ser considerada como uma variável *proxy* (isto é, tomada como medida aproximada da variável “uso de outras medicações”, já que ambas são muito correlacionadas). Sendo assim, apenas a variável “uso de outras medicações” foi escolhida para entrar no modelo multivariado.

TABELA 15 – Razão de risco estimada pelo modelo univariado de Poisson de acordo com o tipo de RAM (n = 339).

Variáveis	RAM Hepática		RAM Hematológica		RAM Anemia	
	RR (IC 95%)	P-valor	RR (IC 95%)	P-valor	RR (IC 95%)	P-valor
<b>Raça</b>						
Branca	0,7 (0,4-1,5)	0,393	1,2 (0,8-1,6)	0,345	1,1 (0,7-1,6)	0,690
Não branca	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Sexo</b>						
Feminino	1,2 (0,6-2,4)	0,663	1 (0,7-1,4)	0,961	1 (0,7-1,5)	0,889
Masculino	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Exposição intra-uterina a ARV</b>						
Sim	0,2 (0,1-0,5)	0,002	0,4 (0,3-0,6)	0,000	0,5 (0,3-0,8)	0,002
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Classe de ARV usados na gestação</b>						
Nenhuma	5,6 (1,4-23,3)	0,017	2 (1,2-3,2)	0,005	1,6 (1-2,6)	0,059
ITRNN	1,2 (0,2-8,4)	0,850	0,6 (0,3-1,3)	0,207	0,6 (0,3-1,3)	0,207
IP	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Peso ao nascer (gramas)</b>						
≥3000 g	2 (1-4,1)	0,065	1,9 (1,3-2,8)	0,000	1,9 (1,2-2,8)	0,002
< 3000 g	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Esquema profilático usado pela criança</b>						
AZT	0,3 (0,2-0,7)	0,002	0,4 (0,3-0,5)	0,000	0,5 (0,3-0,6)	0,000
Esquema duplo ou triplo	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Diagnóstico de infecção pelo HIV nas crianças</b>						
Positivo	3,3 (1,3-8,3)	0,011	2,2 (1,4-3,5)	0,001	2,6 (1,7-4,1)	0,000
Negativo	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Uso outras medicações durante o período de acompanhamento</b>						
Alguma	2,2 (1,1-4,4)	0,022	1,7 (1,2-2,4)	0,002	1,9 (1,3-2,8)	0,000
Nenhuma	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Outras condições patológicas apresentadas durante o período de acompanhamento</b>						
Alguma	1,9 (1-3,7)	0,065	1,8 (1,3-2,5)	0,000	2,1 (1,5-3)	0,000
Nenhuma	1,0	-	1,0	-	1,0	-

## VI.6 Modelo multivariado

Modelo multivariado foi realizado para RAM hematológica, para anemia e para RAM hepática nas crianças incluídas no estudo, pois apenas estes tipos de RAM ocorreram em número suficiente para permitir este tipo de análise.

A Tabela 16 descreve as razões de risco estimadas pelo modelo multivariado.

A principal variável de interesse, neste estudo, foi a exposição intra-uterina a ARV que, mesmo não preenchendo os critérios de possuir um risco estimado maior que 30,0% ou um p-valor < 0,05, permaneceu no modelo multivariado para anemia tendo a razão de riscos estimada em 0,8 (IC95% 0,5-1,3). Para RAM Hematológica, as crianças que foram expostas ao ARV intra-útero tiveram uma redução de risco estimado em 40% (RR= 0,6;IC95% 0,4-1,0). Pode-se aventar a hipótese de que caso esta coorte tivesse acompanhado um maior número de crianças, provavelmente se encontraria um risco estimado significativo. Somente para RAM hepática a razão de riscos estimada foi significativa com uma expressiva redução no risco de 70,0% com o efeito de 0,3 (IC95% 0,1-0,8).

As crianças com diagnóstico de infecção pelo HIV, quando comparadas às não infectadas, apresentaram associação significativa para RAM Hematológica, com aumento de 70% no risco (RR =1,7 IC95% 1,2-2,6), e anemia com risco 2,2 vezes maior (RR =2,2;IC95% 1,4-3,2). Para RAM Hepática, as crianças HIV positivas apresentaram um risco duas vezes maior, embora limítrofe (RR: 2,2; p= 0,08), quando comparadas às crianças não infectadas.

Entre todos os desfechos, a associação do uso de outras medicações durante o período de acompanhamento pelas crianças desta coorte, comparadas com as que não usaram foi significativa, com um aumento do risco em 60% (RR = 1,6; IC95% 1,1-2,1) para RAM Hematológica, 80% para anemia (RR = 1,8;IC95% 1,3-2,6) e duas vezes maior (RR = 2,0;IC95% 1,1-3,9) para RAM hepática.



Quanto ao peso ao nascer entre as crianças, a magnitude das razões de risco em todos os desfechos foi igual para as crianças com peso maior ou igual à mediana ( $\geq 3000$  g), quando comparadas às com peso menor. Para as crianças com peso maior que 3000 g o risco estimado foi 80% maior para RAM hematológica, anemia e hepática, sendo a última com significância limítrofe ( $p = 0,07$ ), comparadas às crianças de peso menor que 3000 gramas.

Para as crianças que usaram apenas zidovudina como esquema profilático após o nascimento, se comparadas às crianças que usaram esquemas contendo outros medicamentos além da zidovudina, observou-se uma redução significativa de 50% (RR=0,5;IC95% 0,4-0,8) e 40% (RR=0,6;IC95% 0,4-0,9) para RAM hematológica e anemia, respectivamente. Embora a magnitude do efeito da RAM hepática tenha sido considerável, por apresentar uma redução no risco de 30% e efeito estimado de 0,7 (IC95% 0,3-1,4), não se encontrou significância estatística nesta associação.

É de se notar que se encontrou, pela mesma técnica estatística, os mesmos fatores de risco para os desfechos considerados neste estudo.

TABELA 16 - Razões de riscos estimadas pelo modelo multivariado de Poisson por classificação de RAM.

Variáveis	Hepática		Hematológica		Anemia	
	RR (IC 95%)	P-valor	RR (IC 95%)	P-valor	RR (IC 95%)	P-valor
<b>Exposição intra-uterina a ARV</b>						
Sim	0,3 (0,1-0,8)	0,023	0,6 (0,4-1)	0,074	0,8 (0,5-1,3)	0,330
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Diagnóstico de infecção pelo HIV nas crianças</b>						
Positivo	2,2 (0,9-5,4)	0,084	1,7 (1,2-2,6)	0,007	2,2 (1,4-3,2)	0,000
Negativo	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Uso outras medicações durante o período de acompanhamento</b>						
Alguma	2 (1,1-3,9)	0,030	1,6 (1,1-2,1)	0,004	1,8 (1,3-2,6)	0,001
Nenhuma	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Peso ao nascer (gramas)</b>						
3000 gr	1,8 (0,9-3,6)	0,099	1,8 (1,3-2,5)	0,001	1,8 (1,2-2,6)	0,003
< 3000 gr	1,0	-	1,0	-	1,0	-
<b>Esquema profilático usado pela criança</b>						
Mono	0,7 (0,3-1,4)	0,304	0,5 (0,4-0,8)	0,001	0,6 (0,4-0,9)	0,013
Dupla+HAART	1,0	-	1,0	-	1,0	-

## VII. DISCUSSÃO

### VII.1 Gestantes

Em nosso estudo as mulheres que engravidaram em vigência de tratamento anti-retroviral não apresentaram nenhuma reação adversa aos medicamentos. A ausência de RAM nestas gestantes pode ser explicada pelo fato de todas estarem recebendo anti-retrovirais há mais de 3 anos, pois a maior parte das reações adversas a medicamentos anti-retrovirais de maior significância clínica ocorre nos primeiros meses de uso dos medicamentos (van Roon *et al.*, 1999; d'Arminio Monforte *et al.*, 2000; Mocroft *et al.*, 2001; Kumarasamy *et al.*, 2006). Considerando as 24 destas 36 gestantes (66,7%) que trocaram pelo menos um dos componentes do esquema anti-retroviral durante a gestação, observa-se que em 14 casos (38,9%) a troca foi feita por medicamentos da mesma classe usada anteriormente, diminuindo a possibilidade de ocorrência de RAM ligada a classe, como reações de hipersensibilidade e intolerância gastrointestinal.

Em nossa casuística 28 mulheres usaram nevirapina em algum momento da gestação (77,8%), porém não se observou hepatotoxicidade clinicamente manifesta nem exantema em nenhuma delas. Nas 11 gestantes que iniciaram o uso de nevirapina nesta gestação a avaliação da função hepática foi feita em todas em pelo menos uma ocasião (transaminases e bilirrubinas totais), com resultados normais. Avaliação laboratorial de enzimas hepáticas foi feita em 15 das 17 gestantes que já engravidaram em uso de nevirapina, também com resultados normais. A frequência de toxicidade hepática e/ou cutânea em gestantes durante o uso de nevirapina relatada na literatura varia de 2,7 a 29% (Edwards *et al.*, 2001; Mazhude *et al.*, 2002; Hitti *et al.*, 2004; Timmermans *et al.*, 2005; Lyons *et al.*, 2006; Marazzi *et al.*, 2006), acometendo principalmente mulheres com contagem de células CD4 em sangue periférico acima de 250 células/mm<sup>3</sup>, situação das 28 gestantes deste estudo que usaram nevirapina. Nestes trabalhos a nevirapina foi iniciada durante a gravidez e o pequeno número de gestantes em nossa população nesta situação (11) pode explicar a ausência de RAM hepática e cutânea observada.

A frequência relatada na literatura de anemia, neutropenia e plaquetopenia associadas ao uso de zidovudina em adultos infectados pelo HIV varia de 1,5 a 30% (Volberding *et al.*, 1994; Wills *et al.*, 2004; Ssali *et al.*, 2006; Mildvan *et al.*, 2007), ocorrendo com maior frequência nas primeiras 12 semanas de uso do medicamento. Em nossa população todas as gestantes usavam zidovudina há mais de 3 anos antes da gestação, o que pode explicar a ausência de anemia.

Não observamos nenhum efeito teratogênico detectável ao nascimento nas 17 crianças expostas a efavirenz no primeiro trimestre da gestação, dado compatível com o achado de coortes maiores (Watts *et al.*, 2004a). Houve um único caso de abortamento entre as mulheres que engravidaram em uso de efavirenz, que foi provocado.

Hipertensão arterial foi o evento médico mais frequentemente identificado nestas 36 mulheres. A frequência de hipertensão arterial durante a gestação relatada na literatura para a população em geral varia de 1 a 12% (Magee, 2001; Podymow e August, 2007) e não foi diferente da encontrada em nossa casuística (11,1%). Os demais eventos ocorreram com baixa frequência (1 caso de infecção pelo vírus da hepatite C, 1 caso de sífilis, 1 caso de cardiopatia isquêmica, 1 caso de condiloma genital, 1 caso de pielonefrite e 1 episódio de convulsão numa paciente que tinha diagnóstico prévio de epilepsia) e têm causalidade mais provavelmente ligada a hábitos, infecção pelo HIV e doenças previamente existentes que ao uso de medicamentos anti-retrovirais.

Trinta e seis (20.2%) das 178 gestantes que iniciaram o uso de medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gestação apresentaram 48 eventos classificados como reação adversa a medicamentos entre a inclusão no estudo e o término da gestação, representando uma frequência global de RAM de 27% (48/178), representando uma incidência global de 70,8 episódios / 1000 pessoas / mês. Estas pacientes iniciaram o acompanhamento pré-natal nos centros participantes do estudo em média com 21 semanas de gestação e usaram medicamentos anti-retrovirais por um tempo médio de 16,3 semanas. A frequência global de eventos adversos relacionados ao uso de anti-retrovirais

em gestantes portadoras do HIV relatada na literatura varia de 5 a 78% (Lorenzi *et al.*, 1998; Watts *et al.*, 2004a; Tuomala *et al.*, 2005; Solis Villamarzo *et al.*, 2006). Estes estudos não são comparáveis, pois incluem populações de diferentes regiões geográficas e situações sociais, com diversos graus de imunodeficiência materna e incluindo uso de esquemas anti-retrovirais heterogêneos usados por períodos de tempo curto ou longo, porém independente das freqüências todos os estudos mostram, como o nosso, que a evolução clínica dos eventos costuma ser boa, determinando suspensão dos medicamentos anti-retrovirais em raros casos e geralmente não determinando prejuízos significativos ou permanentes para as gestantes e seus recém nascidos.

O tipo de RAM mais freqüentemente encontrada foi a gastrintestinal (16,3% das gestantes), incluindo cólicas, diarréia, náuseas e vômitos, apresentadas respectivamente por 0,6%, 9,5%, 2,8% e 3,4% das gestantes. A incidência de RAM gastrintestinal foi de 42,8 episódios / 1000 pessoas / mês. Estas reações foram leves em 89,6% dos casos e em nenhuma das pacientes a evolução permitiu sua caracterização como grave. Em 44% das gestantes os eventos gastrintestinais resolveram-se durante o tempo de tratamento e na maioria dos casos persistiram durante todo o tempo de uso dos anti-retrovirais, até o parto. A quase totalidade das RAM gastrintestinais (96,5%) ocorreu em gestantes em uso de esquemas contendo inibidores de protease e houve necessidade de suspender o medicamento em dois casos. Todos os episódios de diarréia ocorreram entre as gestantes que usaram nelfinavir, representando uma freqüência de 18,3%, não se observando essa reação nas 10 gestantes que usaram outros inibidores de protease. As RAM gastrintestinais apareceram em média menos de uma semana após o início dos medicamentos anti-retrovirais. Cólicas, diarréia, náuseas e vômitos são efeitos conhecidos dos inibidores de protease e a freqüência relatada de diarréia em ensaios clínicos controlados incluindo pacientes adultos em uso de nelfinavir é de até 20% e a de náuseas e vômitos de cerca de 7% (Johnson *et al.*, 1998; Saag *et al.*, 2001), com tempo entre início do tratamento e aparecimento da reação em geral menor que uma semana, leves a moderadas na maior parte dos casos e persistente por longos

períodos em cerca de metade dos pacientes, dados consistentes com os encontrados em nossa casuística.

Três gestantes (1,7%) apresentaram hepatite, representando uma incidência de 4,4 episódios / 1000 pessoas / mês. Os três casos foram de intensidade leve ou moderada e nenhum deles teve evolução grave. Duas das três gestantes que apresentaram hepatite estavam em uso de nevirapina (frequência global de hepatite entre as gestantes que usaram nevirapina foi de 2,7%) e uma estava em uso de nelfinavir, em ambos os casos em associação com zidovudina e lamivudina. Em apenas um dos casos a hepatite determinou suspensão da nevirapina, pois nos outros dois os exames laboratoriais que permitiram a confirmação do diagnóstico foram colhidos próximos ao parto e verificados após este. No primeiro caso a hepatite resolveu-se com a suspensão da nevirapina e nos outros dois persistiu até o parto. Os episódios de hepatite ocorreram em média 0,7 semana após o início dos anti-retrovirais e tiveram duração média de 4,1 semanas. A frequência de toxicidade hepática entre as gestantes que usaram nevirapina em nossa casuística (2,7%) é semelhante às mais baixas relatadas na literatura (Edwards *et al.*, 2001; Mazhude *et al.*, 2002; Hitti *et al.*, 2004; Timmermans *et al.*, 2005; Lyons *et al.*, 2006; Marazzi *et al.*, 2006). Vale ressaltar que as gestantes em nossa população tinham valores médios de CD4 de 457,7 células/mm<sup>3</sup>, fator considerado como risco para hepatotoxicidade. A frequência global de hepatite entre as mulheres em uso de nelfinavir foi de 1%, semelhante à observada em ensaios clínicos controlados em adultos em uso deste inibidor de protease, de 2% (Johnson *et al.*, 1998; Saag *et al.*, 2001).

RAM cutânea ocorreu em 6,2% das gestantes observadas em nosso estudo, incluindo apenas prurido (3 episódios - 1,7% das gestantes) e exantema (8 episódios - 4,5% dos casos), representando uma incidência de 16,2 episódios / 1000 pessoas / mês. Os três casos de prurido foram leves, um ocorreu numa gestante que estava em uso de atazanavir, zidovudina e lamivudina e dois em gestantes que tomavam nevirapina, zidovudina e lamivudina e todos se resolveram sem a suspensão dos anti-retrovirais. A maioria dos casos de exantema variou de moderado a intenso (87,5%), mas nenhum deles evoluiu

de forma a cumprir os critérios que os classificariam como graves. Em apenas um dos casos, o único de intensidade leve, o evento resolveu-se sem a suspensão dos medicamentos anti-retrovirais, observando-se resolução após suspensão nos outros sete casos. Todos os casos de exantema ocorreram em gestantes que usavam nevirapina associada a zidovudina e lamivudina, representando uma frequência global de toxicidade cutânea entre as usuárias de nevirapina de 10,9%. O exantema foi detectado em média pouco menos de uma semana após o início dos medicamentos anti-retrovirais e regrediu rapidamente após a suspensão da nevirapina, tendo duração média de 0,5 semana. Tanto a frequência quanto a evolução clínica dos casos de exantema ocorridos em nosso estudo foram semelhantes às relatadas em ensaios clínicos controlados e em estudos observacionais incluindo adultos portadores do HIV, que também destacam maior ocorrência deste tipo de evento em mulheres (Bersoff-Matcha *et al.*, 2001; Boehringer-Ingelheim, April 2007). Frequências similares foram encontradas em estudos incluindo gestantes em uso de nevirapina (Edwards *et al.*, 2001; Marazzi *et al.*, 2006).

Anemia ocorreu em 2,2% das gestantes, representando uma incidência de 5,9 episódios / 1000 pessoas mês. Nenhum outro tipo de RAM hematológica (neutropenia e plaquetopenia) ocorreu nesta população. Os episódios de anemia foram de intensidade leve a moderada, um dos casos foi classificado como grave, pois houve necessidade de hospitalização para realização de transfusão sanguínea e apenas neste caso a zidovudina foi suspensa e o evento foi resolvido. Em três gestantes a anemia persistiu até o parto, não havendo necessidade de suspensão dos anti-retrovirais. A anemia foi diagnosticada em média 2,2 semanas após o início dos medicamentos anti-retrovirais e teve duração média de 2,3 semanas. Todas as mulheres que apresentaram anemia estavam em uso de zidovudina e lamivudina, duas delas em associação com nevirapina, uma em associação com lopinavir / r e uma em associação com nelfinavir. A frequência de anemia encontrada em nosso estudo foi semelhante à relatada na literatura como relacionada ao uso de zidovudina por adultos infectados pelo HIV, de 1,5 a 30% (Volberding *et al.*, 1994; Wills *et al.*, 2004; Ssali *et al.*, 2006; Mildvan *et al.*, 2007). Estes autores identificaram como fatores de risco para anemia baixas contagens de CD4 em

sangue periférico, carga viral acima de 100.000 cópias/ml e aids avançada, fatores não encontrados em nossa casuística. A freqüência de anemia observada em gestantes em uso de zidovudina para profilaxia da transmissão vertical do HIV varia de 2 a 40% nos diferentes estudos (Lorenzi *et al.*, 1998; Wade *et al.*, 2004; Tuomala *et al.*, 2005; Sinha *et al.*, 2007; Thorne e Newell, 2007), incluindo esquemas profiláticos usados por tempos muito variáveis, porém todos estes autores descrevem que os casos de anemia foram geralmente leves a moderados, raramente determinando suspensão dos medicamentos ou interferindo de forma significativa na saúde das gestantes, conclusões concordantes com nossos achados. A freqüência de anemia encontrada em nosso estudo é comparável as mais baixas encontradas na literatura.

Houve um caso (0,6%) de astenia, representando uma incidência de 1,5 episódio / pessoa / mês. O evento ocorreu numa gestante que fez uso de zidovudina, lamivudina e nelfinavir, apareceu uma semana após o início dos medicamentos e persistiu até o parto. A freqüência de astenia em adultos portadores do HIV relatada em estudo clínico controlado com monoterapia é de 8,6% (Volberding *et al.*, 1994). A freqüência de astenia encontrada em nosso estudo foi menor que a relatada em outros estudos. Astenia só foi relatada em pacientes em uso de lamivudina como sintoma inicial de acidose láctica grave e intensa, sempre em pacientes que usavam também estavudina ou zidovudina, sendo a relação de causalidade mais atribuída a estes últimos medicamentos (Bonnet *et al.*, 2003; Lonergan *et al.*, 2003). Em estudos clínicos conduzidos em adultos portadores do HIV em uso de nelfinavir observou-se astenia em 5 a 10% dos pacientes (Johnson *et al.*, 1998; Moyle *et al.*, 1998; Saag *et al.*, 2001). Todos estes trabalhos foram realizados em pacientes com indicação de início de tratamento anti-retroviral, ou seja, com imunodepressão mais acentuada que a apresentada pelas pacientes em nossa casuística e os autores sugerem que a astenia poderia estar mais relacionada à evolução da infecção pelo HIV que ao uso dos medicamentos, ou a eventos intercorrentes, como no caso da acidose láctica, o que pode explicar a baixa freqüência de astenia encontrada por nós.



Onze gestantes (6,2%) em nosso estudo interromperam permanentemente o uso de pelo menos um dos medicamentos anti-retrovirais do esquema profilático devido a reações adversas. O medicamento que mais freqüentemente causou interrupção do tratamento foi a nevirapina (4,5% das gestantes). Esse achado está de acordo com a conduta preconizada para este tipo de evento, considerando-se, não apenas a gravidade das toxicidades hepática e cutânea, mas também a patogênese dessas reações adversas, que contra-indica a reintrodução da nevirapina.

Amniorrexe prematura e hipertensão arterial foram os eventos médicos diagnosticados com maior freqüência entre as gestantes da nossa casuística (1,7% cada um). No entanto, a freqüência não foi maior que a encontrada na população em geral tanto para amniorrexe prematura, que varia de 8 a 10% (Pinotti e de Boni, 1966; Larsen, 1979) quanto para a hipertensão arterial, que varia de 1 a 12% (Magee, 2001; Podymow e August, 2007). Os demais eventos médicos identificados (3 casos de herpes genital, 3 casos de sífilis, 2 casos de candidíase oral e 1 caso de cada uma das seguintes doenças: infecção de vias aéreas superiores, conjuntivite, diabetes gestacional, celulite de face, herpes zoster, pielonefrite, sinusite, vaginose bacteriana e escabiose) ocorreram pouco freqüentemente e sua ocorrência deve-se muito provavelmente, na sua maior parte, a imunodeficiência relacionada a infecção pelo HIV que ao uso de medicamentos anti-retrovirais durante a gravidez. A paciente que apresentou diabetes gestacional teve diagnóstico desta afecção antes do uso de anti-retrovirais como profilaxia.

Não houve nenhum caso de malformação congênita detectada ao nascimento entre as 34 crianças nascidas vivas filhas de mães que estavam em uso de medicamentos anti-retrovirais ao engravidarem e que, portanto, foram expostas a estes medicamentos durante o primeiro trimestre da gestação.

Entre as mães que receberam anti-retrovirais após o diagnóstico da gestação, duas (1.1%) das 177 crianças nascidas vivas tiveram malformações congênitas diagnosticadas no momento do parto. Não encontramos na literatura dados sobre a freqüência de malformações congênitas diagnosticadas ao nascimento

na população brasileira. Nos E.U.A. A freqüência de malformações congênitas encontrada em grandes coortes de crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais no primeiro trimestre da gestação (Covington *et al.*, 2004; Watts *et al.*, 2004b; Watts, 2006) foi semelhante a da população geral daquele país, em torno de 3% (Watts *et al.*, 2004b), e maior que a encontrada em nosso estudo. Observações feitas em grupos menores de pacientes mostram maior freqüência e maior risco de malformações congênitas (Jungmann *et al.*, 2001; Simon *et al.*, 2002) em crianças expostas a anti-retrovirais durante a vida intra-uterina. A menor freqüência encontrada no nosso estudo pode se dever ao fato de que a avaliação das crianças com o objetivo de detectar malformações ter sido realizada ao nascimento. Avaliações em outros pontos após o parto poderiam ter possibilitado o diagnóstico de malformações que são de diagnóstico mais difícil ao nascimento.

A freqüência global de parto prematuro encontrada por nós entre as 36 mulheres que engravidaram em uso de ARV foi de 11,1%. Esse percentual foi semelhante entre as que usaram esquemas de tratamento baseados em inibidores da protease (10,5%) e nas que usaram esquemas baseados em inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (12,5%). Resultados similares foram observados nas 178 gestantes que iniciaram o uso de medicamentos anti-retrovirais após o diagnóstico da gestação, que tiveram freqüência global de parto prematuro de 7,8%, sem diferença estatisticamente significativa entre as freqüências de parto prematuro em gestantes usando esquemas de tratamento baseados em inibidores da protease (8,8%) e baseados em inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (6,8%). A contagem de células CD4 em sangue periférico no início do pré-natal, assim como os valores mais baixos encontrados durante todo o acompanhamento das gestantes, não foram associados a diferenças de freqüência de partos prematuros nesta população. A incidência de parto prematuro em gestantes portadoras do HIV encontrada na literatura varia de 16 a 22%, sendo os fatores de risco mais freqüentemente relacionados a este desfecho da gestação imunossupressão materna grave, pré-eclâmpsia e uso de drogas ilícitas como fator de risco para infecção pelo HIV (European collaborative study, 2000; Lambert *et al.*, 2000; Tuomala *et al.*, 2002; Morris *et*

*al.*, 2005; Cotter *et al.*, 2006). Em nossa população a contagem média de células CD4 em sangue periférico estava acima de 350 células/mm<sup>3</sup> tanto nas mulheres que estavam em uso de medicamentos anti-retrovirais ao engravidarem quanto nas que iniciaram profilaxia com os medicamentos após o diagnóstico da gravidez, caracterizando um grupo de pacientes sem imunossupressão grave e apenas cerca de 1% das gestantes estudadas tinham adquirido a infecção pelo HIV através de uso de drogas ilícitas. A baixa frequência destes fatores identificada em nossa população pode explicar a frequência de partos prematuros encontrada por nós, abaixo da registrada em trabalhos de outros autores.

A frequência de baixo peso ao nascer (<2500 gramas) entre crianças expostas aos anti-retrovirais na vida intra-uterina relatada em diferentes trabalhos varia de 13 a 21% (Lambert *et al.*, 2000; Morris *et al.*, 2005; Szyld *et al.*, 2006; Schulte *et al.*, 2007), sendo identificados como principais fatores de risco mães com aids e abuso de substâncias ilícitas. Em nossa população encontramos baixo peso ao nascimento em uma criança dentre as 34 nascidas vivas de mães que engravidaram em uso de medicamentos anti-retrovirais (3%) e em uma de 177 nascidas vivas de mães que iniciaram os anti-retrovirais após o diagnóstico da gravidez (0,6%). O fato de termos poucas gestantes com diagnóstico de aids ou de imunossupressão grave em nossa casuística pode ser um dos fatores que explicam a baixa frequência de baixo peso ao nascimento observada no nosso estudo.

## VII.2 Crianças

Todas as 339 crianças incluídas em nosso estudo receberam profilaxia com medicamentos anti-retrovirais nas primeiras semanas de vida. Destas, 150 (44,2%) tiveram também exposição a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina, por um tempo médio de 13.3 semanas. E, todas estas foram expostas a dois medicamentos anti-retrovirais da classe dos ITRN, o AZT em 100% dos casos e a lamivudina em 97% dos casos. Em 69 casos (46%) as

crianças foram expostas a nevirapina e em 81 casos (54%) a anti-retrovirais da classe dos IP. O nelfinavir foi utilizado em 74 casos e o lopinavir/r em 7 casos.

Na análise univariada pode ser observado que entre as crianças não expostas a anti-retrovirais intra-utero, o peso médio ao nascer foi significativamente mais alto que entre as expostas. No entanto, a proporção de crianças infectadas pelo HIV foi significativamente maior nos filhos de mães que não usaram medicamentos anti-retrovirais durante a gestação.

O peso médio ao nascimento das crianças em nosso estudo foi de 3093 gramas, apenas duas crianças nasceram com peso abaixo de 2500 gramas representando uma frequência global de baixo peso ao nascer de 0,6%. Essa frequência é menor do que a relatada na literatura para filhos de mães infectadas pelo HIV, que varia entre 5 a 13% (Lambert *et al.*, 2000). Apesar de haver diferença estatisticamente significante de peso ao nascimento entre crianças expostas e não expostas a medicamentos anti-retrovirais, ambos os grupos tiveram média de peso acima de 3000 gramas e não observamos, em concordância com os dados da literatura, relação entre uso de anti-retrovirais na gestação e baixo peso ao nascimento (Tuomala *et al.*, 2002; Szyld *et al.*, 2006; Schulte *et al.*, 2007).

A taxa global de transmissão vertical do HIV na nossa população foi de 4,4%, semelhante à reportada por outro trabalho realizado no Rio de Janeiro (João *et al.*, 2003). Se analisarmos comparativamente as taxas de transmissão entre as gestantes que receberam ou não profilaxia com anti-retrovirais durante a gravidez, observaremos que ela é significativamente maior nas que não receberam (7,4%) em comparação com as que receberam (0,7%) esta profilaxia. A taxa de transmissão vertical entre as crianças que receberam profilaxia apenas após o nascimento foi semelhante à relatada em estudo semelhante realizado na Tailândia, no qual se observou que 10,5% das crianças adquiriram a infecção (Thaithumyanon *et al.*, 2001). A taxa de transmissão que observamos entre as crianças que receberam profilaxia durante a vida intra-uterina e após o nascimento (0,7%). Essa taxa é semelhante àquelas registradas nos países desenvolvidos e nos estudos em

que as gestantes recebem profilaxia com esquemas HAART por tempo prolongado (Bucceri *et al.*, 2002; van Rossum *et al.*, 2002; Tempelman *et al.*, 2004; European collaborative study, 2005; CDC, 2006).

As crianças que não tiveram exposição intra-uterina a ARV usaram com maior frequência esquemas profiláticos contendo outros medicamentos além de zidovudina. O esquema recomendado para profilaxia de transmissão vertical do HIV no recém-nascido é a monoterapia com zidovudina durante 6 semanas, iniciado nas primeiras horas após o nascimento (Brasil, 2006b), porém no período do estudo estava sendo conduzido, nos dois centros participantes, um ensaio clínico que incluía filhos de mães infectadas pelo HIV que não haviam recebido anti-retrovirais durante a gravidez, para se avaliar a eficácia e a segurança de três esquemas anti-retrovirais - zidovudina associada a nevirapina ou combinação de zidovudina, lamivudina e nelfinavir ou zidovudina isoladamente - Das 339 crianças do nosso estudo 137 participaram deste ensaio clínico. Todas as 87 crianças que receberam esquema profilático combinado de dois ou três medicamentos anti-retrovirais faziam parte deste ensaio Isso explica o fato de a frequência de crianças em uso de profilaxia com esquemas combinados ser significativamente maior no grupo não exposto a anti-retrovirais durante a vida intra-uterina.

Cento e dezessete (34,5%) das crianças incluídas em nosso estudo apresentaram 174 episódios de reações adversas a medicamentos anti-retrovirais, representando uma frequência global de RAM de 51,3% e uma incidência de 84,8 episódios / 1000 pessoas semana. Esta frequência é semelhante a encontrada em outros estudos em relação a frequência global de eventos adversos em crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina e nas primeiras semanas de vida, que varia de 10 a 47% (Lorenzi *et al.*, 1998; Culnane *et al.*, 1999; Shetty *et al.*, 2003).

A frequência de RAM entre as crianças infectadas pelo HIV foi significativamente maior do que entre as que não se infectaram ( $p = 0,001$ ) o que é concordante com resultados obtidos por outros autores (Taha *et al.*, 2002; Thorne e Newell, 2007).

A frequência de RAM foi maior entre as crianças que receberam esquemas profiláticos combinados em comparação as que receberam apenas a zidovudina. Como já discutido anteriormente, estas crianças eram participantes de um ensaio clínico e foram submetidas a avaliações clínicas e laboratoriais com maior frequência que as crianças não incluídas no ensaio. Essa maior frequência de avaliações laboratoriais pode ter contribuído para as identificações de RAM, explicando, pelo menos em parte, a diferença entre os dois grupos. As 137 crianças que participaram do nosso estudo e do ensaio clínico realizaram consulta médica, hemograma, dosagem de TGO e TGP e de bilirrubinas totais no sangue sistematicamente antes do início da profilaxia, com 10 a 14 dias de vida, com 4 a 6 semanas de vida e aos 3 e 6 meses de vida. As 202 crianças incluídas no estudo que faziam acompanhamento de rotina nos 2 centros realizaram exames laboratoriais e avaliações clínicas com menor frequência. Cento e trinta e sete realizaram hemograma antes do início da profilaxia (67,8%), noventa e três (46%) entre 3 e 29 dias de vida, cento e oitenta e duas entre 4 e 6 semanas de vida (90,1%), oitenta e três aos 3 meses de idade (41,1%) e cento e sete aos 6 meses de idade (53%). Dosagem de bilirrubinas totais foi realizada em 30 destas 202 crianças (14,8%) entre 1 e 7 dias de vida, todas elas com icterícia constatada clinicamente, incluindo a única criança deste grupo que apresentou icterícia classificada como reação adversa a medicamentos anti-retrovirais. Dosagem de TGO e TGP foi realizada entre 1 e 7 dias de vida em 30 (14,8%) crianças e entre 8 e 29 dias de vida em 26 (12,9%) das 202 crianças.

Reações hematológicas foram as mais frequentemente identificadas, acometendo 34,8% das crianças estudadas, das quais 24,8% tiveram anemia, 8,6% neutropenia e 1,5% plaquetopenia. A incidência de RAM hematológica foi de 57,5 episódios / 1000 pessoas / semana. A incidência de anemia foi de 40,9 e a de neutropenia e plaquetopenia foram de 14,1 e 2,4, respectivamente. A maioria dos episódios de RAM hematológica foi de intensidade leve a moderada (84,7%), resolveu-se durante o período de acompanhamento do estudo (78,8%), manifestou-se precocemente após o início da profilaxia (0,7 semana, em média) e teve duração média de 3,6 semanas. Quatro episódios

foram classificados como graves, pelos critérios de importância médica (3 episódios de anemia e um de neutropenia) e hospitalização (1 episódio de anemia, também considerado como de importância médica). As três crianças que tiveram as reações graves apresentaram anemia e neutropenia de grau intenso. A frequência de alterações hematológicas que encontramos é semelhante à relatada na literatura entre crianças em uso de profilaxia da transmissão vertical do HIV com medicamentos anti-retrovirais, expostas ou não aos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina, que varia de 4% a 53% (Connor *et al.*, 1994; Gilden, 1997; European collaborative study, 2003; Bunders *et al.*, 2005; El Beitune e Duarte, 2006; Feiterna-Sperling *et al.*, 2007).

Houve três casos de RAM (0,8%) que levaram à interrupção do esquema profilático, todos de anemia intensa. Nos três casos as crianças estavam em uso de esquema profilático apenas com AZT. O tempo médio de uso do AZT até a suspensão foi de 3,3 semanas. Em trabalhos conduzidos por outros autores em crianças expostas a zidovudina na vida intra-uterina e nas primeiras 6 semanas de vida observou-se anemia intensa em 0,5 a 17% dos casos e necessidade de interrupção do tratamento por toxicidade hematológica em 0 a 5% (Connor *et al.*, 1994; Mandelbrot *et al.*, 2001; Feiterna-Sperling *et al.*, 2007). Em nossa população as crianças com RAM hematológica, assim como as com qualquer tipo de RAM tiveram com maior frequência diagnóstico de infecção pelo HIV e maior peso médio ao nascimento. A dose dos medicamentos anti-retrovirais utilizados pelos recém-nascidos foi calculada com base no peso ao nascimento, o que significa que as crianças com maior peso receberam doses maiores dos medicamentos, o que pode explicar este achado.

Também foi mais frequente nas crianças com RAM hematológica o diagnóstico de doenças ativas, como por exemplo, doenças respiratórias e outras infecções bacterianas, durante o período de acompanhamento, sugerindo que outras doenças possam ter contribuído para as alterações encontradas. Dentre as 98 crianças que apresentaram RAM hematológica 73 (74,5%) eram participantes de estudo clínico e realizaram hemograma com maior frequência, como descrito anteriormente e 25 (25,5%) não eram participantes do estudo. Das 137 crianças incluídas no estudo clínico 73 tiveram RAM hematológica (53,3%) e

das 202 crianças que faziam acompanhamento de rotina nos centros da pesquisa 27 (13,4%) apresentaram RAM hematológica. Ao analisarmos isoladamente os episódios de anemia, observamos que as variáveis com diferença significativa eram as mesmas que as encontradas para RAM hematológica em geral. Dentre as 84 crianças que apresentaram anemia 63 (75%) eram participantes de estudo clínico e realizaram hemograma com maior frequência, como descrito anteriormente e 21 (25%) não participaram do estudo. Das 137 crianças incluídas no estudo clínico 63 tiveram anemia (46%) e das 202 crianças que faziam acompanhamento de rotina nos centros da pesquisa 21 (10,4%) apresentaram anemia. Nossa hipótese é de que a maior frequência do monitoramento contribuiu para a maior identificação das RAM leves e moderadas, com um impacto menor na identificação de RAM de maior intensidade. Essa hipótese é corroborada pelo fato de que em apenas 3 casos foi necessária a interrupção/suspensão do uso dos anti-retrovirais.

Reações hepáticas acometeram 9,1% das crianças, representando uma incidência de 15,1 episódios /1000 pessoas / semana e incluindo aumento de enzimas hepáticas (6,2% das crianças do estudo), icterícia (2,4%) e hepatite (0,6%). As reações hepáticas foram de intensidade leve a moderada, manifestaram-se em média 0,5 semana após o início do uso do esquema profilático pela criança, tiveram duração média de 2,5 semanas e em sua maioria (77,4%) resolveram-se durante o período de acompanhamento. Nenhuma dessas RAM foi classificada como grave. Observamos que as crianças que apresentaram RAM hepática, comparadas com as que não apresentaram este tipo de RAM, tiveram maior frequência de uso de outros medicamentos além dos anti-retrovirais durante o período de acompanhamento, o que sugere que outros medicamentos possam ter contribuído para que este tipo de RAM. Da mesma forma que ocorreu com RAM hematológica, RAM hepática foi significativamente mais frequente nas crianças com ausência de exposição intra-uterina a anti-retrovirais e com o uso de esquemas profiláticos contendo outros medicamentos além da zidovudina. Dentre as 31 crianças que apresentaram RAM hepática, 26 (83,9%) eram participantes de estudo clínico e 4 (12,9%) faziam acompanhamento de rotina nos centros da pesquisa. Entre as 137 crianças, 26 (19%) apresentaram 18 dos



21 episódios de aumento de TGO e TGP, 6 dos 8 episódios de icterícia e os 2 episódios de hepatite. Dentre as 202 crianças que faziam acompanhamento de rotina nos centros da pesquisa foram detectados 5 (2,5%) RAM hepáticas, das quais 3 foram aumento de transaminases e 2 foram icterícia. A frequência de alterações hepáticas relatada na literatura em crianças expostas a anti-retrovirais para profilaxia da transmissão vertical do HIV varia de 0 a 10% (Connor *et al.*, 1994; Lorenzi *et al.*, 1998; Shetty *et al.*, 2003), semelhantes aos encontrados por nós nas crianças que faziam acompanhamento de rotina. A frequência de RAM hepática nas crianças do nosso estudo que também participaram do ensaio clínico foi mais alta (19%), o que pode ser explicado pelo maior número de avaliações e também pelo fato de parte destas crianças terem usado esquemas contendo outros medicamentos além da zidovudina no esquema profilático (nelfinavir e lamivudina ou nevirapina).

Cinco crianças (1,5%) tiveram exantema, representando uma incidência de 2,4 episódios / 1000 pessoas / semana. Os cinco casos de exantema foram de intensidade leve, não graves, manifestaram-se em média 0,6 semana após o início do uso do esquema profilático pela criança, tiveram duração média de 0,2 semanas e resolveram-se no período de acompanhamento do estudo.. Dentre as 5 crianças que apresentaram exantema 4 (80%) eram participantes de estudo clínico e 1 (20%) não participaram do estudo. Das 137 crianças incluídas no estudo clínico 4 tiveram exantema (3%) e das 202 crianças que faziam acompanhamento de rotina nos centros da pesquisa 1 (0,5%) apresentaram RAM cutânea. Na literatura, a frequência de exantema relatada em crianças recebendo dose única de nevirapina como parte de esquema profilático é menor que 1% e para crianças recebendo zidovudina por 6 semanas profilaticamente fica ao redor de 2% (Connor *et al.*, 1994; Lorenzi *et al.*, 1998; Shetty *et al.*, 2003).

Reações gastrintestinais ocorreram em 20 crianças (5,9%), correspondendo a uma incidência de 9,7 episódios / 1000 pessoas / semana. As RAM gastrintestinais incluíram diarreia em 1,2% das crianças, obstipação em 2,4% e vômitos em 2,4%. Os episódios de RAM gastrintestinal foram de intensidade leve a moderada, nenhum preencheu os critérios para classificação como

grave, todos resolveram-se durante o período de acompanhamento do estudo e tiveram duração média de 1,4 semanas. Dentre as 20 crianças que apresentaram RAM gastrointestinal 11 (55%) eram participantes de estudo clínico e 9 (45%) não participaram do estudo. Das 137 crianças incluídas no estudo clínico 11 tiveram RAM gastrointestinal (8%) e das 202 crianças que faziam acompanhamento de rotina nos centros da pesquisa 9 (4,5%) apresentaram esse tipo de RAM. A frequência de alterações gastrointestinais, principalmente diarreia e vômitos, relatada para crianças em uso de anti-retrovirais para profilaxia da transmissão vertical do HIV varia de 0 a 6% (Connor *et al.*, 1994; Lorenzi *et al.*, 1998; Shetty *et al.*, 2003).

A frequência global de malformações congênitas diagnosticadas no período de acompanhamento foi de 8% (27 crianças), não havendo diferença estatisticamente significativa entre as crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais durante a vida intra-uterina (frequência de 7,4%) e as não expostas (frequência de 8,7%). A única malformação clinicamente grave foi cegueira, ocorrida numa criança não exposta a medicamentos anti-retrovirais na gravidez. A frequência de malformação congênita encontrada por nós foi maior que a observada em grandes coortes de filhos de mães portadoras do HIV e no registro geral de malformações congênitas americano, ambas em torno de 3% (Covington *et al.*, 2004; Watts *et al.*, 2004b), porém tanto em nosso estudo quanto na análise destas coortes não se observou influência do uso materno de anti-retrovirais e a ocorrência de malformação (Townsend *et al.*, 2006; Watts, 2006). Estudos incluindo menor número de crianças mostraram frequência bem maior de malformações congênitas em filhos de mães infectadas pelo HIV (Jungmann *et al.*, 2001; Simon *et al.*, 2002) e risco fortemente associado a exposição a anti-retrovirais durante a vida intra-uterina. Em nossa casuística o tempo médio de exposição a anti-retrovirais durante a gravidez foi de 13,3 semanas e nenhuma criança foi exposta no primeiro trimestre da gestação, o que pode explicar a ausência de associação entre o uso dos medicamentos pela mãe e o diagnóstico de malformações. Dados brasileiros sobre a frequência de malformações congênitas na população em geral são escassos, porém estudos regionais mostram frequências que variam de 1,10 a 3% em crianças nascidas vivas e de cerca de 8% em natimortos

(Nóbrega, 1985; de Souza *et al.*, 1987; Mello *et al.*, 1989; Amorim *et al.*, 2006), o que sugere que a frequência que encontramos pode ser maior do que a da população brasileira em geral.

Na população que estudamos observamos que 31,5% das crianças tiveram diagnóstico de alguma doença ativa no período de acompanhamento, sendo as mais frequentes doenças cutâneas, respiratórias e gastrintestinais. Alguns estudos regionais foram realizados em municípios do interior dos estados de São Paulo e da Bahia, avaliando a morbidade hospitalar e a ambulatorial de crianças menores de 1 ano, observando-se que o coeficiente de hospitalização nesta faixa etária é alto (436 / 1000), sendo as principais causas de internação diarreia, desidratação e pneumonia (Barros, 1981). Inquéritos domiciliares e avaliação de atendimentos em centros de saúde mostram que cerca de 60% das crianças menores de 1 ano apresentaram pelo menos um episódio mórbido nos períodos estudados, sendo as mais frequentes doenças infecciosas, infecções respiratórias e cutâneas, diarreia, desidratação e desnutrição (Carvalho *et al.*, 1979; Ramos Mde, 1983; Carvalho *et al.*, 1988; Lebrao *et al.*, 1991). Estudos realizados em outros países também mostram que infecções respiratórias e gastrintestinais são comuns nesta faixa etária (Aung *et al.*, 1994; Costello *et al.*, 1996; Bojalil *et al.*, 1999; Gupta *et al.*, 2007). As doenças cutâneas, que ocorreram em 17,7% das crianças observadas em nosso estudo, são citadas como bastante frequentes na população em geral, de acordo com a literatura internacional (Humphrey *et al.*, 2006; Wolff e Kieser, 2006; Patrizi *et al.*, 2007). Apesar de todas as doenças encontradas serem comuns na infância não há dados locais ou nacionais para compararmos com a frequência que encontramos entre crianças em uso de anti-retrovirais para profilaxia da transmissão vertical do HIV, tendo sido esta uma das razões para a realização do nosso estudo.

Na nossa população a exposição intra-uterina a medicamentos anti-retrovirais teve um efeito protetor para o desenvolvimento de reações hematológicas de um modo geral, de anemia em particular e de reações hepáticas, observando-se que estas crianças tiveram uma redução no risco de apresentarem eventos destes tipos. Este resultado é conflitante com a maioria dos dados da literatura,

que mostram maior risco de eventos hematológicos em crianças expostas a anti-retrovirais durante a vida intra-uterina (European collaborative study, 2003; Lambert *et al.*, 2003; Le Chenadec *et al.*, 2003; Bellon Cano *et al.*, 2004; Bunders *et al.*, 2005; Duran *et al.*, 2006; El Beitune e Duarte, 2006; Pacheco *et al.*, 2006; Feiterna-Sperling *et al.*, 2007). Para essa diferença certamente contribuiu o perfil de crianças avaliadas no nosso estudo e do monitoramento laboratorial realizado. As crianças que foram submetidas a avaliações laboratoriais mais frequentes foram justamente aquelas que não foram expostas aos anti-retrovirais no período de vida intra-uterina, pois foram essas que participaram do estudo clínico. Os critérios de inclusão do estudo limitavam a inclusão de crianças àquelas cujas mães não haviam utilizado anti-retrovirais durante a gestação. As crianças cujas mães receberam anti-retrovirais durante a gestação realizaram os exames dentro da rotina de acompanhamento dos serviços e sem intervenções específicas para a adesão ao cronograma específico de consultas e exames, como é feito rotineiramente nos ensaios clínicos. Essa diferença na frequência da realização de exames laboratoriais é, provavelmente, o fator responsável, no nosso caso, pela maior identificação de RAM entre crianças não expostas aos anti-retrovirais na vida intra-uterina, em comparação com as expostas. Considerando que o tempo médio para diagnóstico de alterações hematológicas em nossa população foi em torno de 1 semana de vida, que os episódios tiveram duração média de 3,6 semanas e que as crianças do acompanhamento de rotina ambulatorial de rotina realizaram hemogramas com maior frequência entre 4 e 6 semanas de vida, provavelmente as RAM hematológicas não foram detectadas neste grupo. Outro fator que possivelmente contribuiu para a maior frequência de RAM hematológica entre as crianças não expostas aos anti-retrovirais na vida intra-uterina, é que, como esperado, nessa população, a transmissão da infecção da mãe para o filho. É sabido que a ocorrência de RAM é maior entre crianças infectadas pelo HIV, quando comparadas as não infectadas (Taha *et al.*, 2002; Thorne e Newell, 2007).

## VIII. CONCLUSÕES

- A incidência de reações adversas a medicamentos anti-retrovirais foi baixa em gestantes e crianças expostas a medicamentos anti-retrovirais para profilaxia da transmissão vertical do HIV;
- As reações adversas a medicamentos anti-retrovirais identificadas foram todas esperadas, na maioria dos casos leves a moderadas, determinaram suspensão dos medicamentos em um número muito pequeno de pacientes e em nenhum caso foram fatais ou potencialmente fatais;
- A eficácia do uso de medicamentos anti-retrovirais na prevenção da transmissão vertical do HIV, demonstrada na literatura e apontada neste estudo, sobrepõe-se aos riscos das reações adversas a estes medicamentos.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahdieh, L. Pregnancy and infection with human immunodeficiency virus. Clin Obstet Gynecol, v.44, n.2, Jun, p.154-66. 2001.
- Ahmad, N. The vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: molecular and biological properties of the virus. Crit Rev Clin Lab Sci, v.42, n.1, p.1-34. 2005.
- Alimenti, A., Forbes, J. C., Oberlander, T. F., *et al.* A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. Pediatrics, v.118, n.4, Oct, p.e1139-45. 2006.
- Alonso, R., Resino, S., Bellon, J. M. e Munoz-Fernandez, M. A. Antiretroviral treatment induces a shift to type-2 cytokine responses in HIV-1 infected pregnant women. Eur Cytokine Netw, v.11, n.4, Dec, p.647-53. 2000.
- Amorim, M., Vilela, P., Santos, A., *et al.* Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. Ver Bras Saude Matern Infant, v.6, n.1, p.s19-s25. 2006.
- Anderson, J. A guide to the clinical care of women with HIV. 2001.
- Anderson, P. L., Kakuda, T. N., Kawle, S. e Fletcher, C. V. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. Aids, v.17, n.15, Oct 17, p.2159-68. 2003.
- Anthony, M. e Berg, M. J. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part I. J Womens Health Gen Based Med, v.11, n.7, Sep, p.601-15. 2002.
- Aung, T., Tun, K. M., Thinn, K. e Thein, A. A. Knowledge, attitudes and practices of mothers on childhood acute respiratory infections (ARI). Southeast Asian J Trop Med Public Health, v.25, n.3, Sep, p.590-3. 1994.
- Barros, A. J. e Hirakata, V. N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. BMC Med Res Methodol, v.3, Oct 20, p.21. 2003.
- Barros, M. B. [Hospital morbidity and mortality of children less than 1 year old in Riberão Preto, SP (Brazil), 1975]. Rev Saude Publica, v.15, n.3, Jun, p.308-20. 1981.

- Bellon Cano, J. M., Sanchez-Ramon, S., Ciria, L., *et al.* The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. Med Sci Monit, v.10, n.5, May, p.CR179-84. 2004.
- Bersoff-Matcha, S. J., Miller, W. C., Aberg, J. A., *et al.* Sex differences in nevirapine rash. Clin Infect Dis, v.32, n.1, Jan, p.124-9. 2001.
- Bertz, R., Lam, W., Hsu, A. e al., e. Effects of gender, race, age and weight on the pharmacokinetics of lipinavir after single dose kaletra in healthy adult subjects. program and abstracts of the 2nd international Workshop on the Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Noordwijk, The Netherlands. april 2-4, 2001. 11 p.
- Bishop, J. B., Tani, Y., Witt, K., *et al.* Mitochondrial damage revealed by morphometric and semiquantitative analysis of mouse pup cardiomyocytes following in utero and postnatal exposure to zidovudine and lamivudine. Toxicol Sci, v.81, n.2, Oct, p.512-7. 2004.
- Boehringer-Ingelheim. viramune package insert. april. April 2007.
- Bojalil, R., Guiscafre, H., Espinosa, P., *et al.* A clinical training unit for diarrhoea and acute respiratory infections: an intervention for primary health care physicians in Mexico. Bull World Health Organ, v.77, n.11, p.936-45. 1999.
- Bonnet, F., Bonarek, M., Abridj, A., *et al.* [Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleosidic reverse transcriptase analogs: a report of 9 cases]. Rev Med Interne, v.24, n.1, Jan, p.11-6. 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Coordenação Nacional de DST/AIDS - janeiro a dezembro de 2003, Brasil. Boletim Epidemiológico de AIDS, v.Ano XVII, n. n<sup>o</sup> 1 - 01<sup>a</sup> a 52<sup>a</sup> semanas epidemiológicas. 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Coordenação Nacional de DST/AIDS - janeiro a junho de 2006, Brasil. Boletim Epidemiológico de AIDS, v.Ano III, n. n<sup>o</sup> 1 - 01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup> semanas epidemiológicas. 2006a.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para a profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília. 2006b.
- Brocklehurst, P. e Volmink, J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev, n.1, p.CD003510. 2002.
- Bucceri, A. M., Somigliana, E., Matrone, R., *et al.* Combination antiretroviral therapy in 100 HIV-1-infected pregnant women. Hum Reprod, v.17, n.2, Feb, p.436-41. 2002.

- Bulterys, M., Nesheim, S., Abrams, E. J., *et al.* Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. Ann N Y Acad Sci, v.918, Nov, p.212-21. 2000.
- Bunders, M. J., Bekker, V., Scherpbier, H. J., Boer, K., Godfried, M. e Kuijpers, T. W. Haematological parameters of HIV-1-uninfected infants born to HIV-1-infected mothers. Acta Paediatr, v.94, n.11, Nov, p.1571-7. 2005.
- Burger, D., la Porte, c., Ende, v. d. e al., e. Gender related differences in efavirenz pharmacokinetics. Program and Abstracts of the 4th International workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France. march 27-29, 2003. 6 p.
- Burger, D., Muller, R., van de Leur, M. e al., e. Lopinavir plasma levels are significantly higher in females. Program and Abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Washington, D.C. april 11-13, 2002a. 5 p.
- Burger, D. M., Siebers, M. C., Hugen, P. W., Aarnoutse, R. E., Hekster, Y. A. e Koopmans, P. P. Pharmacokinetic variability caused by gender: do women have higher indinavir exposure than men? J Acquir Immune Defic Syndr, v.29, n.1, Jan 1, p.101-2. 2002b.
- Calamandrei, G., Valanzano, A., Puopolo, M. e Aloe, L. Developmental exposure to the antiretroviral drug zidovudine increases brain levels of brain-derived neurotrophic factor in mice. Neurosci Lett, v.333, n.2, Nov 22, p.111-4. 2002.
- Carvalho, F., Silvany Neto, A., Paim, J., Melo, A. e Azaro, M. Morbidade referida a utilização de consulta médica em cinco populações do Estado da Bahia. Cienc e cult, v.40, p.853-858. 1988.
- Carvalho, J. R., Carvalho, C. D., Xavier, A. R. e da Costa, J. C. [Contribution of infectious and parasitic diseases to morbi-mortality rates in Ribeirao Preto, SP (Brazil)]. Rev Saude Publica, v.13, n.3, Sep, p.203-7. 1979.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). US Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR. 2: 1-30 p. 1998.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Recommendations for use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV infected women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal Transmission in the United States. 2004



- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection - United States, 1985-2005. MMWR. 55: 592-597 p. 2006.
- Chersich, M. F., Urban, M. F., Venter, F. W., *et al.* Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. AIDS Res Ther, v.3, p.11. 2006.
- Chmait, R., Franklin, P., Spector, S. A. e Hull, A. D. Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance. J Perinatol, v.22, n.5, Jul-Aug, p.370-3. 2002.
- Clarkson, D. B., Fan, Y. A. e Joe, H. A Remark on Algorithm-643 - Fexact - an Algorithm for Performing Fishers Exact Test in R X C Contingency-Tables. Acm Transactions on Mathematical Software, v.19, n.4, Dec, p.484-488. 1993.
- Connor, E. M., Sperling, R. S., Gelber, R., *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med, v.331, n.18, Nov 3, p.1173-80. 1994.
- Cooper, E. R., Charurat, M., Mofenson, L., *et al.* Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr, v.29, n.5, Apr 15, p.484-94. 2002.
- Costello, M. A., Llano, L. C. e Jensen, E. R. Determinants of two major early-childhood diseases and their treatment in the Philippines: findings from the 1993 National Demographic Survey. Asia Pac Popul Res Abstr, n.9, Aug, p.1-2. 1996.
- Cotter, A. M., Garcia, A. G., Duthely, M. L., Luke, B. e O'Sullivan, M. J. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? J Infect Dis, v.193, n.9, May 1, p.1195-201. 2006.
- Covington, D. L., Conner, S. D., Doi, P. A., Swinson, J. e Daniels, E. M. Risk of birth defects associated with nelfinavir exposure during pregnancy. Obstet Gynecol, v.103, n.6, Jun, p.1181-9. 2004.
- Culnane, M., Fowler, M., Lee, S. S., *et al.* Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. Jama, v.281, n.2, Jan 13, p.151-7. 1999.
- d'Arminio Monforte, A., Lepri, A. C., Rezza, G., *et al.* Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A.

- Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. Aids, v.14, n.5, Mar 31, p.499-507. 2000.
- Dabis, F., Msellati, P., Meda, N., *et al.* 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant. Lancet, v.353, n.9155, Mar 6, p.786-92. 1999.
- DAIDS (Division of AIDS). Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events: in: [www3.niaid.nih.gov/research/resources/DAIDSClinRsrch/PDF/Safety](http://www3.niaid.nih.gov/research/resources/DAIDSClinRsrch/PDF/Safety). 2007 2004.
- de Souza, J. M., Buchalla, C. M. e Laurenti, R. Estudo da morbidade e da mortalidade perinatal em maternidades. III--Anomalias congenitas em nascidos vivos. Rev Saude Publica, v.21, n.1, Feb, p.5-12. 1987.
- Dieterich, D. T., Robinson, P. A., Love, J. e Stern, J. O. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. Clin Infect Dis, v.38 Suppl 2, Mar 1, p.S80-9. 2004.
- Dominguez, K., Bertolli, J., Fowler, M., *et al.* Lack of definitive severe mitochondrial signs and symptoms among deceased HIV-uninfected and HIV-indeterminate children < or = 5 years of age, Pediatric Spectrum of HIV Disease project (PSD), USA. Ann N Y Acad Sci, v.918, Nov, p.236-46. 2000.
- Duran, A. S., Ivalo, S. A., Hakim, A., *et al.* Prevention of mother to child HIV transmission. Medicina (B Aires), v.66, n.1, p.24-30. 2006.
- Edwards, I. R. e Aronson, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet, v.356, n.9237, Oct 7, p.1255-9. 2000.
- Edwards, S. G., Larbalestier, N., Hay, P., *et al.* Experience of nevirapine use in a London cohort of HIV-infected pregnant women. HIV Med, v.2, n.2, Apr, p.89-91. 2001.
- Ekouevi, D. K., Toure, R., Becquet, R., *et al.* Serum lactate levels in infants exposed peripartum to antiretroviral agents to prevent mother-to-child transmission of HIV: Agence Nationale de Recherches Sur le SIDA et les Hepatites Virales 1209 study, Abidjan, Ivory Coast. Pediatrics, v.118, n.4, Oct, p.e1071-7. 2006.
- El Beitune, P. e Duarte, G. Antiretroviral agents during pregnancy: consequences on hematologic parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, v.128, n.1-2, Sep-Oct, p.59-63. 2006.

- El Beitune, P., Duarte, G., Foss, M. C., *et al.* Effect of maternal use of antiretroviral agents on serum insulin levels of the newborn infant. Diabetes Care, v.28, n.4, Apr, p.856-9. 2005.
- Eshleman, S. H., Lie, Y., Hoover, D. R., *et al.* Association between the replication capacity and mother-to-child transmission of HIV-1, in antiretroviral drug-naïve Malawian women. J Infect Dis, v.193, n.11, Jun 1, p.1512-5. 2006.
- European collaborative study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. Aids, v.14, n.18, Dec 22, p.2913-20. 2000.
- European collaborative study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr, v.32, n.4, Apr 1, p.380-7. 2003.
- European collaborative study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, v.40, n.3, Feb 1, p.458-65. 2005.
- Everitt, B. Modern medical statistics: a practical guide. London: Hodder Arnold. 2003
- Feiterna-Sperling, C., Weizsaecker, K., Buhner, C., *et al.* Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. J Acquir Immune Defic Syndr, v.45, n.1, May 1, p.43-51. 2007.
- Ferrazin, A., De Maria, A., Gotta, C., *et al.* Zidovudine therapy of HIV-1 infection during pregnancy: assessment of the effect on the newborns. J Acquir Immune Defic Syndr, v.6, n.4, Apr, p.376-9. 1993.
- Figuroa-Damian, R. [Pregnancy outcome in women infected with the human immunodeficiency virus]. Salud Publica Mex, v.41, n.5, Sep-Oct, p.362-7. 1999.
- Fletcher, C. V., Acosta, E. P. e Strykowski, J. M. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Adolesc Health, v.15, n.8, Dec, p.619-29. 1994.
- Fletcher, C. V., Jiang, H., Brundage, R. C., *et al.* Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group Study 359. J Infect Dis, v.189, n.7, Apr 1, p.1176-84. 2004.
- Florida, M., Tamburrini, E., Ravizza, M., *et al.* Lipid profile during pregnancy in HIV-infected women. HIV Clin Trials, v.7, n.4, Jul-Aug, p.184-93. 2006.
- Fonseca, M. G., Bastos, F. I., Derrico, M., Andrade, C. L., Travassos, C. e Szwarcwald, C. L. [AIDS and level of education in Brazil: temporal

- evolution from 1986 to 1996]. Cad Saude Publica, v.16, n.## Suppl 1, p.77-87. 2000.
- Foster, C. J. e Lyall, E. G. HIV in pregnancy: evolution of clinical practice in the UK. Int J STD AIDS, v.17, n.10, Oct, p.660-7. 2006.
- Fujinaga, M., Schulte, M. e Holodniy, M. Assessment of developmental toxicity of antiretroviral drugs using a rat whole embryo culture system. Teratology, v.62, n.2, Aug, p.108-14. 2000.
- Galli, L., Puliti, D., Chiappini, E., *et al.* Lower mother-to-child HIV-1 transmission in boys is independent of type of delivery and antiretroviral prophylaxis: the Italian Register for HIV Infection in Children. J Acquir Immune Defic Syndr, v.40, n.4, Dec 1, p.479-85. 2005.
- Garcia-Bujalance, S., Ruiz, G., De Guevara, C. L., *et al.* Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, v.23, n.2, Feb, p.111-5. 2004.
- Gilden, D. ACTG 300 leaves many questions unanswered. GMHC Treat Issues, v.11, n.7-8, Jul-Aug, p.35-6. 1997.
- Gilling-Smith, C., Nicopoullou, J. D., Semprini, A. E. e Frodsham, L. C. HIV and reproductive care--a review of current practice. Bjog, v.113, n.8, Aug, p.869-78. 2006.
- Gleiter, C. H. e Gundert-Remy, U. Gender differences in pharmacokinetics. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, v.21, n.2, Apr-Jun, p.123-8. 1996.
- Gray, G. E., Urban, M., Chersich, M. F., *et al.* A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. Aids, v.19, n.12, Aug 12, p.1289-97. 2005.
- Greenland, S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. Am J Epidemiol, v.125, n.5, May, p.761-8. 1987.
- Guay, L. A., Musoke, P., Fleming, T., *et al.* Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. Lancet, v.354, n.9181, Sep 4, p.795-802. 1999.
- Gupta, N., Jain, S. K., Chawla, U., Hossain, S. e Venkatesh, S. An evaluation of diarrheal diseases and acute respiratory infections control programmes in a Delhi slum. Indian J Pediatr, v.74, n.5, May, p.471-6. 2007.
- Hankin, C., Thorne, C. e Newell, M. L. Does exposure to antiretroviral therapy affect growth in the first 18 months of life in uninfected children born to

- HIV-infected women? J Acquir Immune Defic Syndr, v.40, n.3, Nov 1, p.364-70. 2005.
- Harris, R. Z., Benet, L. Z. e Schwartz, J. B. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Drugs, v.50, n.2, Aug, p.222-39. 1995.
- Hitti, J., Frenkel, L. M., Stek, A. M., *et al.* Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. J Acquir Immune Defic Syndr, v.36, n.3, Jul 1, p.772-6. 2004.
- Humphrey, S., Bergman, J. N. e Au, S. Practical management strategies for diaper dermatitis. Skin Therapy Lett, v.11, n.7, Sep, p.1-6. 2006.
- Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. Determinants of mother-to-infant human immunodeficiency virus 1 transmission before and after the introduction of zidivudine prophylaxis. Arch Pediatr Adolesc Med, v.156, n.9, p.915-921. 2002.
- Jamieson, D. J., Sibailly, T. S., Sadek, R., *et al.* HIV-1 viral load and other risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1 in a breast-feeding population in Cote d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr, v.34, n.4, Dec 1, p.430-6. 2003.
- João, E. C., Cruz, M. L., Menezes, J. A., *et al.* Vertical transmission of HIV in Rio de Janeiro, Brazil. Aids, v.17, n.12, Aug 15, p.1853-5. 2003.
- Johnson, M., Nelson, M., Perters, B. e al, e. A comparison of BID and TID dosing of nelfinavir mesylate when given in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) for up to 48 weeks. 38th ICAAC. San Diego, CA, 1998. [abstract I-216.] p.
- Jungmann, E. M., Mercey, D., DeRuiter, A., *et al.* Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? Sex Transm Infect, v.77, n.6, Dec, p.441-3. 2001.
- Kamara, P., Melendez-Guerrero, L., Arroyo, M., Weiss, H. e Jolly, P. Maternal plasma viral load and neutralizing/enhancing antibodies in vertical transmission of HIV: a non-randomized prospective study. Viol J, v.2, p.15. 2005.
- Kamemoto, L. E., Shiramizu, B. e Gerschenson, M. HIV-associated mitochondrial toxicity in pregnancy. Mitochondrion, v.4, n.2-3, Jul, p.153-62. 2004.
- Kontorinis, N. e Dieterich, D. T. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Semin Liver Dis, v.23, n.2, May, p.173-82. 2003.

- Kumarasamy, N., Vallabhaneni, S., Cecelia, A. J., *et al.* Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in southern India. J Acquir Immune Defic Syndr, v.41, n.1, Jan 1, p.53-8. 2006.
- La Porte, C., Burger, D., Gyssens, I. e al, e. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, fact or fiction? Program and Abstracts of the 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France. March 27-29, 2003. p.
- Lambert, J. S., Nogueira, S. A., Abreu, T., *et al.* A pilot study to evaluate the safety and feasibility of the administration of AZT/3TC fixed dose combination to HIV infected pregnant women and their infants in Rio de Janeiro, Brazil. Sex Transm Infect, v.79, n.6, Dec, p.448-52. 2003.
- Lambert, J. S., Watts, D. H., Mofenson, L., *et al.* Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. Aids, v.14, n.10, Jul 7, p.1389-99. 2000.
- Larsen, J. W. Premature amniorrhexis. Obstet Gynecol Annu, v.8, p.203-21. 1979.
- Le Chenadec, J., Mayaux, M. J., Guihenneuc-Jouyaux, C. e Blanche, S. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. Aids, v.17, n.14, Sep 26, p.2053-61. 2003.
- Lebrao, M. L., Carandina, L. e Magaldi, C. [Analysis of health and life status of a urban population of Botucatu, Sao Paulo (Brazil). IV. Morbidity reported in domiciliary interviews, 1983-1984]. Rev Saude Publica, v.25, n.6, Dec, p.452-60. 1991.
- Limpongsanurak, S., Thaithumyanon, P., Thisyakorn, U., *et al.* Intrapartum zidovudine infusion alone failed to reduce both maternal HIV-1 viral load and HIV-1 infection in infant. J Med Assoc Thai, v.84, n.5, May, p.611-6. 2001.
- Lindgren, M. L., Rhodes, P., Gordon, L. e Fleming, P. Drug safety during pregnancy and in infants. Lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance. Ann N Y Acad Sci, v.918, Nov, p.222-35. 2000.
- Lonergan, J. T., Barber, R. E. e Mathews, W. C. Safety and efficacy of switching to alternative nucleoside analogues following symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis. Aids, v.17, n.17, Nov 21, p.2495-9. 2003.
- Lorenzi, P., Spicher, V. M., Laubereau, B., *et al.* Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort

- Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. Aids, v.12, n.18, Dec 24, p.F241-7. 1998.
- Lyons, F., Hopkins, S., Kelleher, B., *et al.* Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. HIV Med, v.7, n.4, May, p.255-60. 2006.
- Magder, L. S., Mofenson, L., Paul, M. E., *et al.* Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr, v.38, n.1, Jan 1, p.87-95. 2005.
- Magee, L. A. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. Drug Saf, v.24, n.6, p.457-74. 2001.
- Mallolas, J. Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients--role of gender and CD4+ cell counts. AIDS Rev, v.8, n.4, Oct-Dec, p.238-9. 2006.
- Mandelbrot, L., Landreau-Mascaro, A., Rekacewicz, C., *et al.* Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. Jama, v.285, n.16, Apr 25, p.2083-93. 2001.
- Marazzi, M. C., Germano, P., Liotta, G., *et al.* Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. HIV Med, v.7, n.5, Jul, p.338-44. 2006.
- Martin, F., Navaratne, L., Khan, W., *et al.* Pregnant women with HIV infection can expect healthy survival: three-year follow-up. J Acquir Immune Defic Syndr, v.43, n.2, Oct 1, p.186-92. 2006.
- Massad, L. S., Springer, G., Jacobson, L., *et al.* Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. Aids, v.18, n.2, Jan 23, p.281-6. 2004.
- Mayaux, M. J., Dussaix, E., Isopet, J., *et al.* Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. J Infect Dis, v.175, n.1, Jan, p.172-5. 1997.
- Mazhude, C., Jones, S., Murad, S., Taylor, C. e Easterbrook, P. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. Aids, v.16, n.11, Jul 26, p.1566-8. 2002.
- McIntyre, J. Mothers infected with HIV. Br Med Bull, v.67, p.127-35. 2003.
- McIntyre, J. Strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV. Curr Opin Infect Dis, v.19, n.1, Feb, p.33-8. 2006.

- McNutt, L. A., Wu, C., Xue, X. e Hafner, J. P. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. Am J Epidemiol, v.157, n.10, May 15, p.940-3. 2003.
- Mehta, C. R. e Patel, N. R. Fexact - a Fortran Subroutine for Fisher Exact Test on Unordered Rxc Contingency-Tables. Acm Transactions on Mathematical Software, v.12, n.2, Jun, p.154-161. 1986.
- Mello, L., Carvalho, M., Wojciechowski, M. e Bianchim, M. Natimortalidade e malformações congênitas em natimortos: estudo de freqüência, fatores de risco e padrão de defeitos congênitos em uma população de Porto Alegre. Ver AMRIGS, v.33, p.10-4. 1989.
- Mildvan, D., Creagh, T. e Leitz, G. Prevalence of anemia and correlation with biomarkers and specific antiretroviral regimens in 9690 human-immunodeficiency-virus-infected patients: findings of the Anemia Prevalence Study. Curr Med Res Opin, v.23, n.2, Feb, p.343-55. 2007.
- Minkoff, H., Hershov, R., Watts, D. H., *et al.* The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. Am J Obstet Gynecol, v.189, n.2, Aug, p.552-9. 2003.
- Mirochnick, M. Antiretroviral pharmacology in pregnant women and their newborns. Ann N Y Acad Sci, v.918, Nov, p.287-97. 2000.
- Mirochnick, M. e Capparelli, E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. Clin Pharmacokinet, v.43, n.15, p.1071-87. 2004.
- Mirochnick, M., Dorenbaum, A., Holland, D., *et al.* Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. Pediatr Infect Dis J, v.21, n.9, Sep, p.835-8. 2002.
- Mocroft, A., Youle, M., Moore, A., *et al.* Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. Aids, v.15, n.2, Jan 26, p.185-94. 2001.
- Moodley, D., Moodley, J., Coovadia, H., *et al.* A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis, v.187, n.5, Mar 1, p.725-35. 2003.
- Morris, A. B., Dobles, A. R., Cu-Uvin, S., *et al.* Protease inhibitor use in 233 pregnancies. J Acquir Immune Defic Syndr, v.40, n.1, Sep 1, p.30-3. 2005.
- Moyle, G. J., Youle, M., Higgs, C., *et al.* Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of the potent, specific human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir: results of a phase I/II trial and



- extended follow-up in patients infected with human immunodeficiency virus. J Clin Pharmacol, v.38, n.8, Aug, p.736-43. 1998.
- Newell, M. Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Trans R Soc Trop Med Hyg., v.100, n.1, Jan, p.1-5, Epub 2005 Oct 7. 2006.
- Newell, M., Borja, M. e Peckham, C. European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. Pediatrics, v.111, n.1, Jan, p.e52-56. 2003.
- Nóbrega, F. Antropometria, patologias e malformações congênitas do recém-nascido brasileiro e estudos de associação com algumas variáveis maternas. J pediatr (rio J), v.59, n.1, p.6-140. 1985.
- Noguera, A., Fortuny, C., Munoz-Almagro, C., *et al.* Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. Pediatrics, v.114, n.5, Nov, p.e598-603. 2004.
- Olivero, O. A., Fernandez, J. J., Antiochos, B. B., Wagner, J. L., St Claire, M. E. e Poirier, M. C. Transplacental genotoxicity of combined antiretroviral nucleoside analogue therapy in Erythrocebus patas monkeys. J Acquir Immune Defic Syndr, v.29, n.4, Apr 1, p.323-9. 2002.
- Pacheco, S. E., McIntosh, K., Lu, M., *et al.* Effect of perinatal antiretroviral drug exposure on hematologic values in HIV-uninfected children: An analysis of the women and infants transmission study. J Infect Dis, v.194, n.8, Oct 15, p.1089-97. 2006.
- Panburana, P., Sirinavin, S., Phuapradit, W., Vibhagool, A. e Chantratita, W. Elective cesarean delivery plus short-course lamivudine and zidovudine for the prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Am J Obstet Gynecol, v.190, n.3, Mar, p.803-8. 2004.
- Patefeld, W. Algorithm AS159. An efficient method of generating  $r \times c$  tables with given row and column totals. Applied Statistics, v.30, p.91-97. 1981.
- Patrizi, A., Neri, I., Varotti, E. e Raone, B. [Clinical evaluation of the efficacy and tolerability of the "NoAll Bimbi Pasta Trattante" barrier cream in napkin dermatitis]. Minerva Pediatr, v.59, n.1, Feb, p.23-8. 2007.
- Petropoulou, H., Stratigos, A. J. e Katsambas, A. D. Human immunodeficiency virus infection and pregnancy. Clin Dermatol, v.24, n.6, Nov-Dec, p.536-42. 2006.
- Pinotti, J. A. e de Boni, D. [Premature amniorrhexis. Study of 263 cases]. Matern Infanc (Sao Paulo), v.25, n.3, Jul-Sep, p.461-72. 1966.

- Podymow, T. e August, P. Hypertension in pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis, v.14, n.2, Apr, p.178-90. 2007.
- Poirier, J., Zouai, O., Meynard, J. e al, e. Lack of effect of gender, age, weight and body mass index on trough lopinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. Program and Abstracts of the 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France. march 27-29, 2003a. p.
- Poirier, M. C., Divi, R. L., Al-Harthi, L., *et al.* Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. J Acquir Immune Defic Syndr, v.33, n.2, Jun 1, p.175-83. 2003b.
- Polycarpou, A., Ntais, C., Korber, B. T., *et al.* Association between maternal and infant class I and II HLA alleles and of their concordance with the risk of perinatal HIV type 1 transmission. AIDS Res Hum Retroviruses, v.18, n.11, Jul 20, p.741-6. 2002.
- Ramos Mde, C. [Respiratory symptoms in the population of the city of Ribeirao Preto, SP (Brazil). Results of the use of a standardized questionnaire]. Rev Saude Publica, v.17, n.1, Feb, p.41-50. 1983.
- Rezende, J. e Montenegro, C. Obstetrícia Fundamental: Guanabara-Koogan ed. 2003
- Rondinini, C., Venerosi, A., Branchi, I., Calamandrei, G. e Alleva, E. Long-term effects of prenatal 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) exposure on intermale aggressive behaviour of mice. Psychopharmacology (Berl), v.145, n.3, Aug, p.317-23. 1999.
- Rongkavilit, C. e Asmar, B. I. Advances in prevention of mother-to-child HIV transmission. Indian J Pediatr, v.71, n.1, Jan, p.69-79. 2004.
- Saag, M. S., Tebas, P., Sension, M., *et al.* Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). Aids, v.15, n.15, Oct 19, p.1971-8. 2001.
- Sarner, L. e Fakoya, A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. Sex Transm Infect, v.78, n.1, Feb, p.58-9. 2002.
- Schulte, J., Dominguez, K., Sukalac, T., Bohannon, B. e Fowler, M. Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease 1989-2004. Pediatrics, v.119, n.4, p.e900-6. Epub 2007 Mar 12. 2007.
- Shaffer, N., Chuachoowong, R., Mock, P. A., *et al.* Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised

- controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. Lancet, v.353, n.9155, Mar 6, p.773-80. 1999.
- Sharpe, A. H., Hunter, J. J., Ruprecht, R. M. e Jaenisch, R. Maternal transmission of retroviral disease and strategies for preventing infection of the neonate. J Virol, v.63, n.3, Mar, p.1049-53. 1989.
- Shetty, A. K., Coovadia, H. M., Mirochnick, M. M., *et al.* Safety and trough concentrations of nevirapine prophylaxis given daily, twice weekly, or weekly in breast-feeding infants from birth to 6 months. J Acquir Immune Defic Syndr, v.34, n.5, Dec 15, p.482-90. 2003.
- Simon, T., Funke, A. M., Hero, B., Reiser-Hartwig, S. e Fuhrmann, U. [Efficiency and side effects of antiretroviral treatment of HIV infected pregnant women]. Zentralbl Gynakol, v.124, n.8-9, Aug-Sep, p.413-7. 2002.
- Sinha, G., Choi, T. J., Nayak, U., *et al.* Clinically significant anemia in HIV-infected pregnant women in India is not a major barrier to zidovudine use for prevention of maternal-to-child transmission. J Acquir Immune Defic Syndr, v.45, n.2, Jun 1, p.210-7. 2007.
- Solis Villamarzo, I., Munoz Galligo, E., Ramos Amador, J. T., Gonzalez Tome, M. I., Rojano Luque, X. e Almeda Ortega, J. [Maternal characteristics of a cohort of pregnant women with HIV-1 infection]. Med Clin (Barc), v.127, n.4, Jun 24, p.121-5. 2006.
- Souza Junior, P. R., Szwarcwald, C. L., Barbosa Junior, A., Carvalho, M. F. e Castilho, E. A. HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002. Rev Saude Publica, v.38, n.6, Dec, p.764-72. 2004.
- Ssali, F., Stohr, W., Munderi, P., *et al.* Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. Antivir Ther, v.11, n.6, p.741-9. 2006.
- Stek, A. M., Mirochnick, M., Capparelli, E., *et al.* Reduced lopinavir exposure during pregnancy. Aids, v.20, n.15, Oct 3, p.1931-9. 2006.
- Stratton, P., Mofenson, L. M. e Willoughby, A. D. Human immunodeficiency virus infection in pregnant women under care at AIDS clinical trials centers in the United States. Obstet Gynecol, v.79, n.3, Mar, p.364-8. 1992.
- Sutton, M. Y., Holland, B., Denny, T. N., *et al.* Effect of pregnancy and human immunodeficiency virus infection on intracellular interleukin-2 production patterns. Clin Diagn Lab Immunol, v.11, n.4, Jul, p.780-5. 2004.

- Suy, A., Martinez, E., Coll, O., *et al.* Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. Aids, v.20, n.1, Jan 2, p.59-66. 2006.
- Symons, M. J. e Moore, D. T. Hazard rate ratio and prospective epidemiological studies. J Clin Epidemiol, v.55, n.9, Sep, p.893-9. 2002.
- Szwarcwald, C., Barbosa Junior, A. e Fonseca, M. Estimativa do número de crianças (0-14 anos) infectadas pelo HIV. Boletim Epidemiológico Aids 2000.
- Szyld, E. G., Warley, E. M., Freimanis, L., *et al.* Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. Aids, v.20, n.18, Nov 28, p.2345-53. 2006.
- Taha, T. E., Kumwenda, N., Gibbons, A., *et al.* Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants. Aids, v.16, n.6, Apr 12, p.851-8. 2002.
- Taha, T. E., Kumwenda, N. I., Hoover, D. R., *et al.* Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. Jama, v.292, n.2, Jul 14, p.202-9. 2004.
- Tanaka, E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. J Clin Pharm Ther, v.24, n.5, Oct, p.339-46. 1999.
- Tang, J. H., Sheffield, J. S., Grimes, J., *et al.* Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. Obstet Gynecol, v.107, n.5, May, p.1115-9. 2006.
- Tempelman, C., Timmermans, S., Godfried, M. H., Dieleman, J. P., Boer, K. e van der Ende, M. E. [Highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-positive pregnant women in the Netherlands, 1997-2003: safe, effective and with few side effects]. Ned Tijdschr Geneeskde, v.148, n.41, Oct 9, p.2021-5. 2004.
- Thaithumyanon, P., Thisyakorn, U., Limpongsanurak, S., *et al.* Intrapartum and neonatal zidovudine treatment in reduction of perinatal HIV-1 transmission in Bangkok. J Med Assoc Thai, v.84, n.9, Sep, p.1229-34. 2001.
- Thorne, C. e Newell, M. L. Antenatal and neonatal antiretroviral therapy in HIV-infected women and their infants: a review of safety issues. Med Wieku Rozwoj, v.7, n.4 Pt 1, Oct-Dec, p.425-36. 2003a.
- Thorne, C. e Newell, M. L. Mother-to-child transmission of HIV infection and its prevention. Curr HIV Res, v.1, n.4, Oct, p.447-62. 2003b.
- Thorne, C. e Newell, M. L. Are girls more at risk of intrauterine-acquired HIV infection than boys? Aids, v.18, n.2, Jan 23, p.344-7. 2004.

- Thorne, C. e Newell, M. L. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? Drug Saf, v.30, n.3, p.203-13. 2007.
- Timmermans, S., Tempelman, C., Godfried, M. H., *et al.* Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. Aids, v.19, n.8, May 20, p.795-9. 2005.
- Toltzis, P., Mourton, T. e Magnuson, T. Comparative embryonic cytotoxicity of antiretroviral nucleosides. J Infect Dis, v.169, n.5, May, p.1100-2. 1994.
- Townsend, C. L., Tookey, P. A., Cortina-Borja, M. e Peckham, C. S. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003. J Acquir Immune Defic Syndr, v.42, n.1, May, p.91-4. 2006.
- Tuomala, R. E., Shapiro, D. E., Mofenson, L. M., *et al.* Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med, v.346, n.24, Jun 13, p.1863-70. 2002.
- Tuomala, R. E., Watts, D. H., Li, D., *et al.* Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr, v.38, n.4, Apr 1, p.449-73. 2005.
- Turner, B. J., Newschaffer, C. J., Zhang, D., Fanning, T. e Hauck, W. W. Translating clinical trial results into practice: the effect of an AIDS clinical trial on prescribed antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant women. Ann Intern Med, v.130, n.12, Jun 15, p.979-86. 1999.
- Umeh, O., Currier, J., Park, J., *et al.* Sex Differences in Lopinavir/Ritonavir Soft Gel Capsule Pharmacokinetics among HIV-infected Females and Males. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. Los Angeles, CA, USA. February 25-28, 2007. p.
- UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. AIDS epidemic update: December 2006. Geneva: UNAIDS/WHO. 2006.
- van der Leur, M. R., Burger, D. M., la Porte, C. J. e Koopmans, P. P. A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults. Ther Drug Monit, v.28, n.5, Oct, p.650-3. 2006.
- Van Dyke, R. B., Korber, B. T., Popek, E., *et al.* The Ariel Project: A prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. J Infect Dis, v.179, n.2, Feb, p.319-28. 1999.

- van Roon, E. N., Verzijl, J. M., Juttman, J. R., Lenderink, A. W., Blans, M. J. e Egberts, A. C. Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral combination therapy (HAART) and its determinants. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, v.20, n.3, Mar 1, p.290-4. 1999.
- van Rossum, A. M., Kuiper, I. E., Rodrigues, P. R., Scherpbier, H. J., Wolfs, T. F. e de Groot, R. [Reduction of vertical transmission by means of perinatal prophylaxis in the case of children exposed to HIV-1 and born in the Netherlands during the period 1995-1999]. Ned Tijdschr Geneesk, v.146, n.27, Jul 6, p.1277-81. 2002.
- Venerosi, A., Valanzano, A., Alleva, E. e Calamandrei, G. Prenatal exposure to anti-HIV drugs: neurobehavioral effects of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) treatment in mice. Teratology, v.63, n.1, Jan, p.26-37. 2001.
- Volberding, P. A., Lagakos, S. W., Grimes, J. M., *et al.* The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. Jama, v.272, n.6, Aug 10, p.437-42. 1994.
- Wade, N. A., Birkhead, G. S., Warren, B. L., *et al.* Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med, v.339, n.20, Nov 12, p.1409-14. 1998.
- Wade, N. A., Zielinski, M. A., Butsashvili, M., *et al.* Decline in perinatal HIV transmission in New York State (1997-2000). J Acquir Immune Defic Syndr, v.36, n.5, Aug 15, p.1075-82. 2004.
- Watts, D. H. Treating HIV during pregnancy: an update on safety issues. Drug Saf, v.29, n.6, p.467-90. 2006.
- Watts, D. H., Balasubramanian, R., Maupin, R. T., Jr., *et al.* Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. Am J Obstet Gynecol, v.190, n.2, Feb, p.506-16. 2004a.
- Watts, D. H., Covington, D. L., Beckerman, K., *et al.* Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, v.191, n.3, Sep, p.985-92. 2004b.
- Wills, T. S., Nadler, J. P., Somboonwit, C., *et al.* Anemia prevalence and associated risk factors in a single-center ambulatory HIV clinical cohort. AIDS Read, v.14, n.6, Jun, p.305-10, 313-5. 2004.
- Wimalasundera, R. C., Larbalestier, N., Smith, J. H., *et al.* Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. Lancet, v.360, n.9340, Oct 12, p.1152-4. 2002.

- Wolbold, R., Klein, K., Burk, O., *et al.* Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology, v.38, n.4, Oct, p.978-88. 2003.
- Wolff, H. H. e Kieser, M. Hamamelis in children with skin disorders and skin injuries: results of an observational study. Eur J Pediatr, Dec 20. 2006.
- Zijenah, L. S., Moulton, L. H., Iliff, P., *et al.* Timing of mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe. Aids, v.18, n.2, Jan 23, p.273-80. 2004.

1/3

**Farmacovigilância de Medicamentos Anti-Retrovirais em Gestantes Portadoras de HIV e em Crianças Expostas ao HIV Durante a Gestação em Uso de Profilaxia da Transmissão Vertical – Estudo Piloto de Incidência**

**FICHA DE INCLUSÃO NO ESTUDO**

<b>Número de inclusão</b> _____				
Tipo de notificação: <input type="checkbox"/> gestante <input type="checkbox"/> criança		Instituição: <input type="checkbox"/> HGNI <input type="checkbox"/> HSE		Data do início do acompanhamento: __/__/____ Final: ____/____/____ Situação: Período cumprido Abandono Óbito
<b>Dados do paciente</b>				
Iniciais: _____		Data de nascimento: __/__/__		Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Raça: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Não branca <input type="checkbox"/> Não referida				
<b>Dados da infecção pelo HIV</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> Não se aplica (crianças)</span>				
Data do diagnóstico da infecção pelo HIV: __/__/__		Classificação da infecção pelo HIV: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> 3		Categoria de Transmissão do HIV: <input type="checkbox"/> Sexual <input type="checkbox"/> Drogas injetáveis <input type="checkbox"/> Transfusão de sangue <input type="checkbox"/> Vertical <input type="checkbox"/> Desconhecida
Data	CD4		Carga Viral	
	Absoluto	%	Absoluto	Log
<b>CRIANÇAS – Diagnóstico de infecção pelo HIV</b>			<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Indeterminado	
<b>Dados obstétricos</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> Não se aplica (crianças)</span>				
Desfecho da gestação: <input type="checkbox"/> Abortamento <input type="checkbox"/> Óbito fetal <input type="checkbox"/> Parto prematuro <input type="checkbox"/> Parto a termo		Complicações obstétricas: <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Baixo peso ao nascimento <input type="checkbox"/> Outras – Quais? _____ _____ _____		
Tipo de parto: <input type="checkbox"/> vaginal <input type="checkbox"/> vaginal, fórceps <input type="checkbox"/> cesariana				
Antecedentes obstétricos: número de gestações (não incluir a atual) _____ Número de abortos: _____ Número de óbitos fetais: _____ Número de óbitos neonatais (até 28 dias): _____ Número de filhos vivos: _____				
<b>Outras doenças</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> Nenhuma</span>				
Diagnóstico	Data do diagnóstico		Situação atual	





3/3

**Farmacovigilância de Medicamentos Anti-Retrovirais em Gestantes Portadoras de HIV e em Crianças Expostas ao HIV Durante a Gestação em Uso de Profilaxia da Transmissão Vertical –  
Estudo Piloto de Incidência**

**FICHA DE INCLUSÃO NO ESTUDO**

Anote apenas todas as usadas no período do estudo

Observações (incluir detalhes sobre tipo e data de exames laboratoriais realizados durante o acompanhamento)

**Apresentou alguma RAM?**

Não

Sim – Quantas?

Números das notificações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1/3

**Farmacovigilância de Medicamentos Anti-Retrovirais em Gestantes Portadoras de HIV e em Crianças Expostas ao HIV Durante a Gestação em Uso de Profilaxia da Transmissão Vertical – Estudo Piloto de Incid ncia**

**FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA**

Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_ Ficha de inclusão No: \_\_\_\_\_

<b>Dados da notificação – Número</b> _____								
Tipo de notificação: <input type="checkbox"/> gestante <input type="checkbox"/> criana	Instituição: <input type="checkbox"/> HGNI <input type="checkbox"/> IFF <input type="checkbox"/> HSE		Data da notificação: __ / __ / __					
<b>Dados do paciente</b>								
Iniciais: _____	Data de nascimento: __ / __ / __	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F						
Peso no momento do início da reao: _____ Kg	Idade gestacional no início da reao (semanas): _____ <input type="checkbox"/> Não se aplica (crianas)	Raa: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Não branca <input type="checkbox"/> Não referida						
<b>Dados da infecção pelo HIV</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> Não se aplica (crianas)</span>								
�ltimo valor de CD4 (imediatamente anterior � reao) e data: _____ céls./mm <sup>3</sup> - _____ %, _____ / _____ / _____			último valor de carga viral (imediatamente anterior � reao) e data: _____ cópias/ml - _____ log, _____ / _____ / _____					
<b>Esquema antiretroviral atual</b>								
Droga	Data de início	Dose e frequência	Via	Fabricante	Lote	Categoria (S, I ou O)		
S = Suspeita (suspeita de ser a causadora da reao – pode ser mais de uma droga), I = Interao (pode ter contribuído para a reao), O = Concomitante (não suspeita de causadora da reao)								
<b>Medicação concomitante</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> Nenhuma</span>								
Droga	Data de início	Dose	Via	Frequência	Indicação	Fabricante	Lote	Categoria (S, I ou O)
Anotar apenas as medicações iniciadas ANTES do início da reao								

**FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA**

<b>Dados da reação</b>		
Nome (termo preconizado): _____		Código WHO-ART: _____
Data de início: __/__/__	Data de fim: __/__/__ ou <input type="checkbox"/> continua	Classificação de fim:
<b>Evolução após suspensão do medicamento suspeito:</b> <input type="checkbox"/> Melhora <input type="checkbox"/> Sem melhora <input type="checkbox"/> Medicação continuada <input type="checkbox"/> Desconhecida	<b>Relação temporal:</b> <input type="checkbox"/> Plausível <input type="checkbox"/> Implausível	<input type="checkbox"/> Resolvido <input type="checkbox"/> Persistente <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Perda de acompanhamento
<b>Severidade:</b> <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Óbito	<b>Evolução após reintrodução do medicamento suspeito:</b> <input type="checkbox"/> Reaparecimento da reação <input type="checkbox"/> Piora da reação <input type="checkbox"/> Reação não apareceu <input type="checkbox"/> Medicação não foi re-introduzida	
<b>Causalidade*:</b> <input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Condicional/não classificável <input type="checkbox"/> Não acessível / não classificável <small>* Definida: espaço de tempo plausível, não pode ser explicado por outras causas, resposta a retirada do medicamento clinicamente plausível, procedimento de reintrodução satisfatória.</small> <small>Provável: espaço de tempo de plausível, improbabilidade de ser atribuído a outras causas, razoável resposta clínica após a retirada do medicamento, informação de reintrodução não é necessária para completar esta definição..</small> <small>Possível: espaço de tempo plausível, poderia também ser explicado por outra causa, informação sobre retirada e re-introdução do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente conhecida.</small> <small>Improvável: espaço de tempo improvável (mas não impossível), outras causas oferecem explicações plausíveis.</small> <small>Condicional ou Não classificável: dependente de dados adicionais.</small> <small>Não-acessível ou Não classificável: informação insuficiente ou contraditória, não sendo possível sua suplementação ou verificação.</small>	<b>Tipo de reação:</b> <input type="checkbox"/> Inesperada (não consta da bula do medicamento) ou <input type="checkbox"/> Esperada <input type="checkbox"/> Grave ou <input type="checkbox"/> Não grave  <b>Critério de gravidade:</b> <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Hospitalizaçã/ prolongamento de hospitalização Morte; <input type="checkbox"/> Ameaça à vida**; <input type="checkbox"/> Deficiência ou incapacidade persistente ou significativa; <input type="checkbox"/> Anomalia congênita <input type="checkbox"/> Efeito clinicamente importante***.	
<small>** “ameaça à vida”: reação que significa para o paciente risco de morte no momento de sua ocorrência, não se referindo à reação que poderia ter causado a morte se ocorresse com maior intensidade.</small> <small>*** “efeito clinicamente importante”: reação perigosa ou que necessite de intervenção para prevenir os outros desfechos descritos nesta definição.</small>		

**Farmacovigilância de Medicamentos Anti-Retrovirais em Gestantes Portadoras de HIV e em 3/3**  
**Crianças Expostas ao HIV Durante a Gestação em Uso de Profilaxia da Transmissão Vertical –**  
**Estudo Piloto de Incidência**

**FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA**

Sistema / Órgão:

Descrição da reação (incluindo resultados de exames laboratoriais e tratamentos feitos):